









Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

Direktor: Professor Dr.med. G.KUSCHINSKY

---

ÜBER DEN EINFLUSS VON PHARMAKA  
AUF DIE ACETYLCHOLINKONTRAKTIONEN  
DES DARMMUSKELS

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
HANNELORE JOHN

1959



Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. LÜLLMANN

Korreferent: Prof. Dr. med. G. KUSCHINSKY

Datum des Diploms 25. MAI 1960

MEINEN LIEBEN ELTERN



## EINLEITUNG

Nach MAGNUS isolierte Präparate des Meerschweinchens reagieren auf Zusatz erregender Substanzen mit einer schnellen Kontraktion, der eine Dauerverkürzung des glatten Muskels folgt.

PARROT (1950) untersuchte Histaminkontraktionen am isolierten Meerschweinchenileum und stellte an Hand der Dosiswirkungskurven der Histamineffekte zwei verschiedene Verkürzungsarten des glatten Muskels fest: eine schnell beginnende, schnell vorübergehende und eine langsam beginnende, lange andauernde Verkürzung. Weitere Untersuchungen über diese beiden Kontraktionskomponenten von Histamineffekten machte THOUVENOT (1952).

Beide Autoren gemeinsam (PARROT und THOUVENOT 1952, 1953, 1954, 1956, 1957) untersuchten in einer Reihe Arbeiten wiederholt diese Kontraktionstypen des glatten Muskels und beobachteten unter anderem die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Histamineffekte am Meerschweinchendarm.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der schnellen und langsamen Verkürzung am isolierten Ileum und der Taenia coli des Meerschweinchens. Aus folgenden Gründen wurden diese Versuchsorgane verwendet:

1) Komplizierte Bewegungsformen glattmuskeliger Organe wie z. B. die schnelle und langsame Verkürzung am Darmmuskel könnten dadurch bedingt sein, daß einmal die Kontraktion der Längsmuskulatur und einmal die der Ringmuskulatur überwiegt. Um auszuschließen, daß die beiden Kontraktionskomponenten einfach durch unterschiedlich gelagerte Muskelbündel bedingt sind, wurde reine Darmlängsmuskulatur untersucht.

2) Im Vergleich zum Ileum ist die Taenia coli ein ganglienzellarmes Organ. Es sollte festgestellt werden, ob nur Organe mit ganglienzellreichem Gewebe auf erregende Substanzen beide Kontraktionstypen zeigen. Als erregende Substanz wurde Acetylcholin gewählt. Pharmaka mit verschiedenen Wirkungsmechanismen, von denen wir einen Einfluß auf die langsame oder schnelle Verkürzung annahmen, wurden untersucht. Außerdem wurde an der Taenia coli die Wirkung längerer Aufbewahrung des Organs bei niedriger Temperatur auf die Acetylcholincontraktion beobachtet.

Papaverin, das rein muskulär wirksam ist, Lokalanaesthetika, die in die elektrischen Vorgänge an den Zellmembranen eingreifen, und Morphin, das auf die nervösen Strukturen des Muskels wirkt, wurden verwendet.

Die Organe wurden längerer Einwirkung niedriger Temperatur ausgesetzt, weil

durch diese Behandlung die nervösen Strukturen funktionell eher geschädigt erscheinen als Muskulatur.

## METHODIK

Als Versuchstiere dienten männliche und weibliche Meerschweinchen in ungefähr gleicher Anzahl, mit einem Gewicht von 300 - 500 g. Vor den Versuchen wurde die bisher übliche Nahrung der Tiere nicht verändert. Im Sommer erhielten die Meerschweinchen hauptsächlich Grünfutter, im Winter vorwiegend Trockenfutter. Sollten den Tiere Ileumabschnitte entnommen werden, wurde vor den Versuchen die Nahrung für zwei Tage entzogen. Meerschweinchen, denen *Taenia coli* entnommen werden sollten, brauchten vor dem Versuch nicht zu hungern. Beim Entnehmen des Ileum war es notwendig, das Darmlumen zu eröffnen; denn wenn der Darm stark gefüllt war, ließ es sich beim Abtrennen der einzelnen Segmente nicht vermeiden, daß die Versuchspräparate mit dem Darminhalt in Berührung kamen. Außerdem arbeiten leere Darmsegmente besser und länger als Stücke, die mit Darminhalt gefüllt sind.

Beim Präparieren der *Taenia coli* brauchte das Darmlumen nicht eröffnet zu werden.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Anschließend wurden die Halsschlagadern durchschnitten. Dem ausgebluteten Tier wurden Abschnitte des Ileum oder der *Taenia coli* entnommen.

Ileum: Die Bauchhöhle wurde eröffnet und ein längerer Ileumabschnitt aus dem terminalen Ileumbereich herausgetrennt, seine Enden wurden abgebunden und das Präparat sofort in eine  $O_2$ -durchströmte Tyrodelösung mit Zimmertemperatur gelegt. Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung:

|                    |         |
|--------------------|---------|
| NaCl               | 8,0 g   |
| KCl                | 0,2 g   |
| CaCl <sub>2</sub>  | 0,2 g   |
| NaHCO <sub>3</sub> | 1,0 g   |
| MgCl <sub>2</sub>  | 0,1 g   |
| NaHPO <sub>4</sub> | 0,05 g  |
| Glucose            | 1,0 g   |
| Aqua dest.ad       | 1000 ml |

Es wurden von dem entnommenen Präparat sorgfältig alle Mesenteriumfetzen und Gefäße abgetrennt. Zwei benachbarte Abschnitte von jeweils 2,5-3 cm Länge wurden abgebunden und mit einem Scherenschlag voneinander getrennt.

*Taenia coli*: Dem getöteten und ausgebluteten Tier wurde die Bauchhöhle geöffnet, das Colon vorsichtig vorgelagert und mit Tyrodelösung feuchtgehalten.

Die Taenien wurden vor den Versuchen beliebigen Abschnitten des Colon entnommen.

Mit einer Pinzette wurde die *Taenia coli* leicht angehoben und mit Hilfe einer weiteren Pinzette eine Ligatur um das Präparat gelegt. An der Ligatur wurde die Taenie vorsichtig angehoben und mit einer Schere sorgfältig von der umgebenden Darmserosa getrennt. Ohne das Darmlumen zu öffnen, wurden 2,5-3 cm lange Taenienstücke abpräpariert. Jedes Präparat wurde an seinen beiden Enden mit einer Ligatur versehen. Die fertigen Versuchspräparate kamen in eine Tyrodelösung der genannten Zusammensetzung.

Die so behandelten Präparate des Ileum bzw. der *Taenia coli* wurden nach der Methode von MAGNUS aufgehängt. Durch einen Tauchsieder wurde ein Wasserbad auf einer konstanten Temperatur von 37° C - 39° C gehalten. Durchgeleitete Luft wirkte als Rührer und hielt die Temperaturverteilung im Wasserbad konstant. Ein Gefäß mit Tyrodelösung wurde durch das Wasserbad indirekt auf die oben angegebene Temperatur erwärmt. Ein Schlauchsystem verband zwei Organgläschen von je 10 ml Inhalt mit dem Tyrodebehälter.

Die Versuchspräparate wurden mit Hilfe der angelegten Ligaturen unten an den Organgläschen und oben am Hebel befestigt.

Die Hebelübertragung betrug 1 : 5 bei allen Versuchen am Ileum und an der *Taenia coli*. Das Ileum wurde einer Vorspannung von 1,3 g, die *Taenia coli* einer Vorspannung von 0,6 g ausgesetzt.

Durch einen Stirnschreiber wurde eine isotonische Registrierung der Kontraktionen auf ein Russkymographion durchgeführt.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

- Acetylcholin
- Papaverin hydrochloric.
- Novocain chlorhydrat
- Pantocain
- Morphin. hydrochloric.

Alle Substanzen wurden in 1 ccm Aqua dest. gelöst und in 9 ccm physiologischer NaCl-Lösung verdünnt dem Organbad zugetropft, so daß sich die angegebenen Konzentrationen auf die Endkonzentration der Substanz in g/ml Organbad beziehen.

Längere Aufbewahrung der *Taenia coli* bei niedriger Temperatur.

Vor jedem Versuch wurde dem Meerschweinchen ein Taenienabschnitt auf die vorher beschriebene Art entnommen und sofort in eine eisgekühlte, sauerstoffgesättigte Tyrodelösung der genannten Zusammensetzung gelegt. Die Präparate wurden in dieser Lösung für 72 Stunden bei  $\pm 0$  bis  $+ 3^{\circ}$  C aufbewahrt.

Nach 72 Stunden wurden die Präparate 90 Minuten in einer Tyrodelösung von  $35^{\circ}$  C bei wiederholtem Auswaschen aufbewahrt. Nach 90 Minuten wurde die Temperatur auf die bei allen Versuchen übliche Temperatur von  $37-39^{\circ}$  C erhöht. Zur gleichen Zeit mit dem bei niedriger Temperatur aufbewahrten Organpräparat wurde in den meisten Versuchen ein Taenienpräparat untersucht, das dem Versuchstier eben entnommen worden war. Diese beiden Präparate wurden gleichen Versuchsbedingungen unterworfen. Mehrere Versuchsserien wurden ohne gleichzeitige Untersuchungen frischer Organpräparate, sondern lediglich mit Taenien durchgeführt, die 72 Stunden bei niedriger Temperatur aufbewahrt worden waren.

Wurden im selben Versuch frische und für längere Zeit der Einwirkung niedriger Temperatur unterworfenen Organabschnitte untersucht, wurden an beiden Präparaten mit Acetylcholin Kontraktionen hervorgerufen, deren langsame Komponente gleiche Kontraktionshöhen erreichen mußte.

Acetylcholinkontraktionen, deren langsame Komponenten gleiche Höhe zeigten, wurden miteinander verglichen.

Jede Acetylcholinkontraktion dauerte 6 Minuten. Die Pause zwischen zwei aufeinanderfolgenden Acetylcholineffekten betrug 2 Minuten.

VERSUCH (siehe Abb. 1):

An frischen Ileum- und Taenienabschnitten bestand ein Versuch aus fünf Acetylcholineffekten, die jeweils nach 4 Minuten durch wiederholten Badwechsel unterbrochen wurden. Zwischen den einzelnen Acetylcholinkontraktionen lag ein Intervall von 8 Minuten. Die Gesamtdauer des Versuches nahm 52 Minuten in Anspruch. Die angegebenen Zeitdaten blieben konstant.

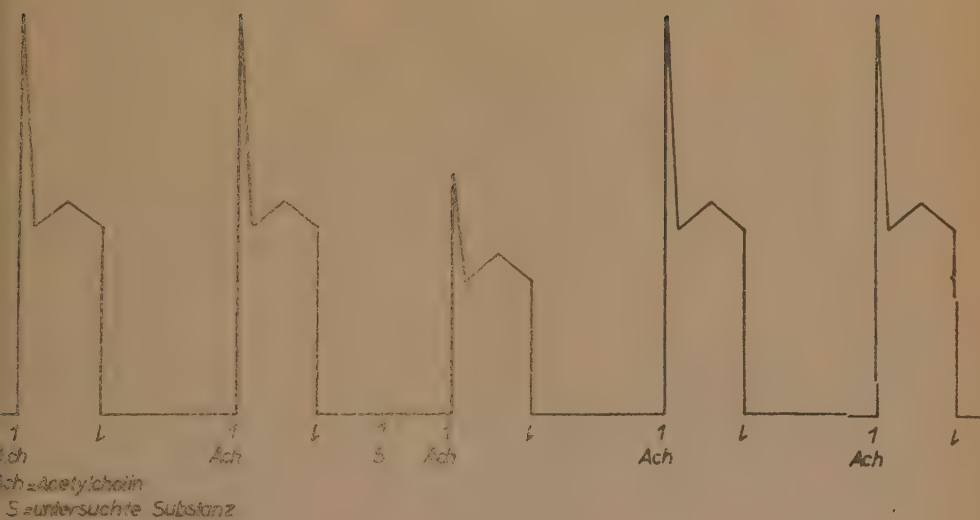
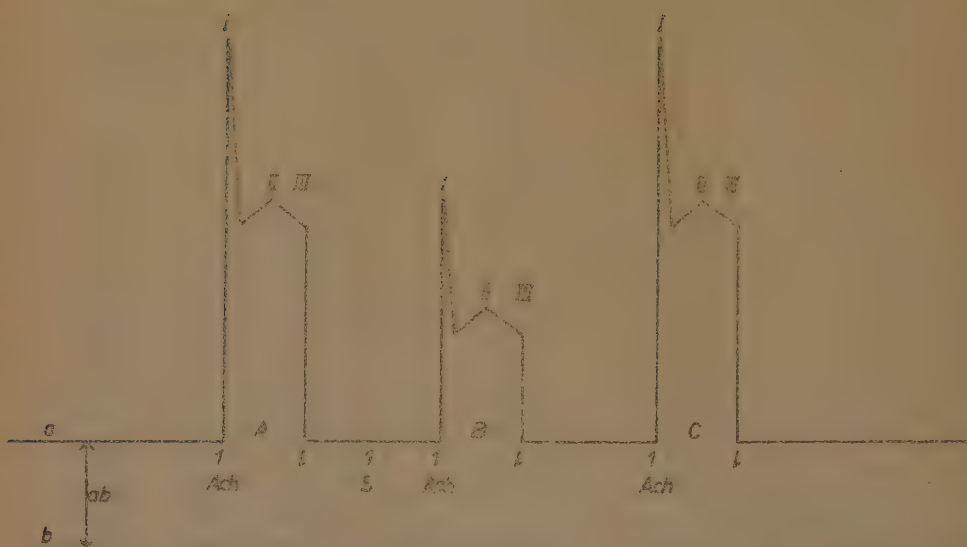


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs:

5 Acetylcholin- Kontraktionen, Dauer der Effekte 4 Minuten.

Abstand der Effekte 8 Minuten.

- (1) Ach = Zusatz von Acetylcholin.  
(1) S = Zusatz der zu untersuchenden Substanz.  
(b) = mehrmaliger Badwechsel.



Ach = Acetylcholin  
S = untersuchte Substanz

Abb. 2

Abb. 2: Skizze zur Auswertung der Acetylcholineffekte an Ileum und Taenia coli:

- (1) Ach = Zusatz von Acetylcholin
- (1) S = Zusatz der untersuchten Substanz.
- (v) = mehrmaliger Badwechsel.

A = Acetylcholinkontraktion vor der Anwendung der untersuchten Substanz  
B = Acetylcholinkontraktion während der Wirkung der untersuchten Substanz  
C = Acetylcholinkontraktion nach dem Auswaschen der untersuchten Substanz aus dem Organbad

I = Maximum der schnellen Verkürzung des Muskels

II = Maximum der langsamen Verkürzung des Muskels

III = Kontraktionshöhe am Ende der Acetylcholinperiode.

a = die dem Ruhetonus der Organe entsprechende Grundlinie

b = die nachträglich auf den fixierten Kurven gezeichnete Basallinie

ab = die in mm gemessene Entfernung zwischen a und b, die bei der Ausmessung von I, II, III als Differenz berücksichtigt wurde.

In dem Intervall, das den ersten beiden Acetylcholinkontraktionen folgte, wurde das jeweils zu untersuchende Pharmakon der Tyrodelösung des Organbads zugesetzt (s. Abb. 1).

Während der Untersuchung ein und derselben Substanz blieb der Zeitpunkt ihrer Applikation gleich; dagegen wurde er bei den verschiedenen Pharmaka verändert. Deshalb wurde in der folgenden Darstellung der einzelnen Versuchsergebnisse angegeben, wie lange die jeweils untersuchte Substanz im Organbad belassen wurde.

Die zu einem Versuch gehörenden fünf Effekte wurden durch gleiche Acetylcholinkonzentration hervorgerufen. Eine größere Anzahl Versuche, die an verschiedenen Tieren, aber an gleichen Organen durchgeführt worden waren, konnte zu einer Versuchsgruppe zusammengefaßt werden, wenn die verwendete Konzentration des untersuchten Pharmakon ebenfalls gleich geblieben war.

Die Versuchsserien wurden am Ende der vorliegenden Arbeit in Tabellen zusammengestellt.

#### MESSMETHODIK:

Wegen der spontanen Schwankungen der Versuchsorgane konnte keine konstante Grundlinie entstehen, die zum exakten Ausmessen der einzelnen Acetylcholinkontraktionen notwendig erschien. Es wurden deshalb nachträglich auf den bereits fixierten Kurven horizontale Basallinien (b) in beliebiger Entfernung von der ursprünglich vorhandenen und dem Ruhetonus der Präparate entsprechenden Grundlinie (a) gezogen. Die Distanz zwischen diesen beiden Grundlinien (ab) wurde ausgemessen und bei den einzelnen Meßwerten als Differenz berücksichtigt (s. Abb. 2).

An jeder Acetylcholinkontraktion wurden die Entfernungen I, II, III in mm Höhe abgemessen.

I = Maximum der schnellen Verkürzung des Muskels

II = Maximum der langsamen Verkürzung des Muskels

III = Kontraktionshöhe am Ende der Acetylcholinperiode

(siehe Abb. 2)

Die Acetylcholinkontraktionen jedes einzelnen Versuches erhielten die Bezeichnungen A, B, C.

A = Acetylcholinkontraktionen vor der Anwendung der zu untersuchenden Substanz,

B = Acetylcholinkontraktion während der Wirkung der zu untersuchenden Substanz,

C = Acetylcholincontraktionen nach dem Auswaschen der untersuchten Substanz.

Aus den beiden A-Acetylcholincontraktionen und aus den beiden C-Acetylcholincontraktionen wurden die Mittelwerte  $A_{I, II, III}$  und  $C_{I, II, III}$  errechnet und mit den Daten  $B_{I, II, III}$  verglichen. (s. Abb. 2).

Die Acetylcholincontraktionen der für 72 Stunden bei niedriger Temperatur aufbewahrten Taenien wurden mit den Acetylcholincontraktionen frischer *Taenia coli* verglichen. Entsprechend den übrigen Versuchen wurden auch an diesen Effekten die Distanzen I, II, III in mm Höhe gemessen (s. Abb. 2 und Abb. 3)

A = Acetylcholincontraktion der frischen *Taenia coli*,

B = Acetylcholincontraktion der für 3 Tage bei niedriger Temperatur aufbewahrten *Taenia coli*.

Es wurden die abgemessenen Kontraktionshöhen  $A_{I, II, III}$  und  $B_{I, II, III}$  miteinander verglichen (s. Abb. 3).

Errechnung der Signifikanz der Unterschiede:

Von allen Versuchsgruppen wurden jeweils die Mittelwerte  $\bar{x}$  und die Standardabweichung der Mittelwerte =  $s\bar{x}$  errechnet. Die Signifikanz der Unterschiede vom Mittelwert wurde mit dem T-Test geprüft. Die Ausrechnung erfolgte nach SNEDECOR. Die Signifikanz der Unterschiede wurde in den Tabellen durch  $\star = P < 0,05$  gekennzeichnet.

Die relativen Streuungen der absoluten Werte und der prozentualen Werte wurden miteinander verglichen, dabei zeigte sich die relative Streuung der prozentualen Werte nur geringfügig niedriger, so daß in der vorliegenden Arbeit nur absolute Werte angegeben werden.

## ERGEBNISSE

Die Wirkung von Acetylcholin am Ileum:

Acetylcholin (Ach) verkürzt den Muskel. Diese Verkürzung besteht aus zwei Komponenten: Einer schnell beginnenden und schnell wieder erschlaffenden und einer langsam beginnenden, schwer sich wieder lösenden.

Im folgenden werden diese beiden Komponenten "erste" oder "schnelle" und "zweite" oder "langsame" Komponente genannt.

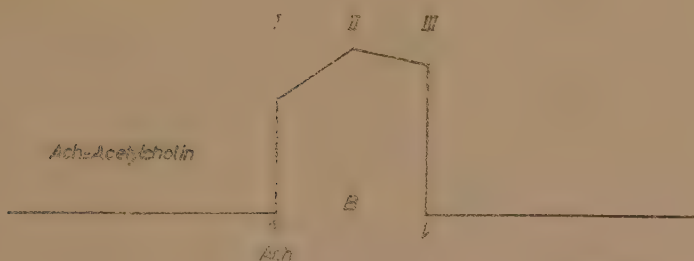
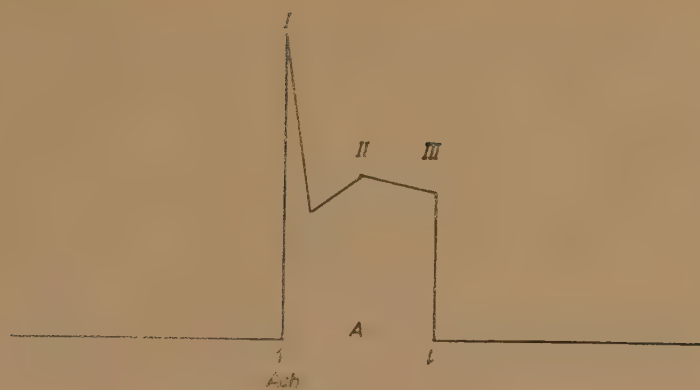


ABB. 3

Abb. 3: Skizze zur Auswertung der Acetylcholineffekte gleichzeitig untersuchter frischer und für 3 Tage niedriger Temperatur ausgesetzter *Taenias coli*.

(1) Ach = Zusatz von Acetylcholin

(2) = mehrmaliger Badwechsel bei stehendem Kymographion

A = Acetylcholincontraktion des frischen Präparates

B = Acetylcholincontraktion des für 3 Tage bei niedriger Temperatur gelagerten Präparates

I, II, III = die in mm gemessenen Distanzen der Acetylcholincontraktionen (nähere Erklärung s. Legende zu Abb. 2 und im Text)

Dauer der Effekte 2 Minuten, Abstand der Effekte 6 Minuten

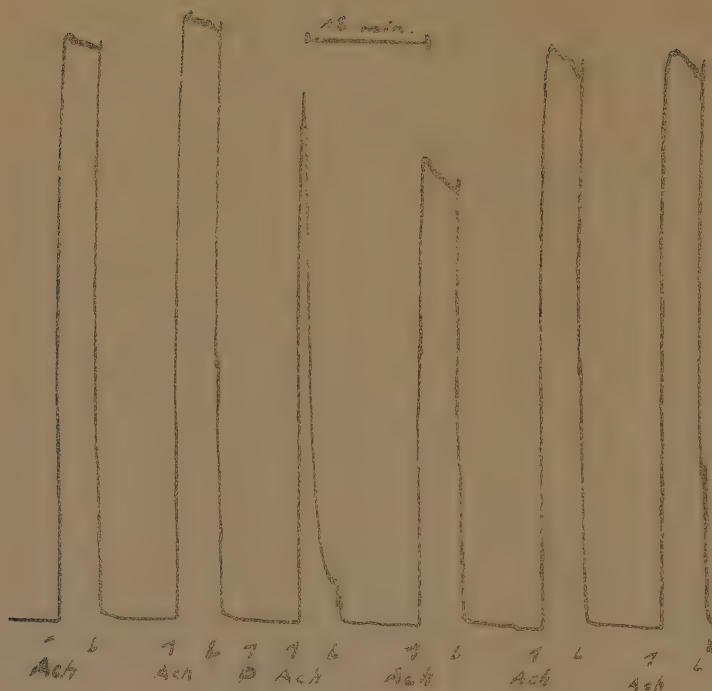


Abb. 4. Die Papaverinwirkung auf Acetylcholincontraktionen am Meerschweinchenileum.

(1) Ach = Acetylcholin  $10^{-9}$

(1) P = Papaverin  $2 \times 10^{-6}$

(L) = 3 x Badwechsel

Vorwiegend die langsame Verkürzung des Darmmuskels wird durch Papaverin gehemmt.

Kontraktionen, die durch Schwellenkonzentrationen von Ach hervorgerufen worden waren, zeigten nur die langsame Komponente, während nach submaximalen Ach-Konzentrationen beide Komponenten zu beobachten waren. Durch maximale Konzentrationen hervorgerufene Effekte erlaubten keine deutliche Differenzierung der beiden Komponenten mehr, oder es zeigte sich nur die langsame Komponente. Es wurde deshalb für jedes Versuchspräparat zunächst die Schwellenkonzentration für Ach ermittelt und das Organ während des Versuches mit submaximalen Ach-Konzentrationen erregt.

Es wurden Ach-Konzentrationen zwischen  $5 \times 10^{-11}$  und  $10^{-7}$  verwendet.

Der Einfluß von Substanzen auf Acetylcholincontraktionen am Ileum:

1) Papaverin: In allen Versuchsgruppen wurde Papaverin in der Konzentration  $2 \times 10^{-6}$  verwendet. Die Substanz blieb bis zum Auswaschen 8 Minuten im Organbad.

In 5 von 6 Versuchsgruppen zeigte sich eine deutliche Verminderung der schnellen Komponente (s. Tab.1, Rubriken 1, 3, 4, 5, 6). Die langsame Kontraktionskomponente wurde in allen Versuchen gehemmt (s. Abb.4) (Tab.1, Rubriken 1-6). Obwohl das Dosenverhältnis Ach : Papaverin verschieden war - es lag in den einzelnen Versuchsgruppen zwischen 1 : 200 und 1 : 20 000 - wurde unabhängig vom Dosenverhältnis die schnelle Komponente 50%ig gehemmt, die langsame Komponente 80%ig.

Papaverin mußte also unabhängig von der Ach-Empfindlichkeit der einzelnen Versuchspräparate immer in der gleichen Konzentration verwendet werden, um den Ach-Effekt im oben beschriebenen Ausmaß zu hemmen.

In einer Versuchsgruppe wurde lediglich die langsame Komponente durch Papaverin gehemmt (Tab.1, Rubrik 2).

Die Papaverinwirkung auf die Ach-Effekte ließ sich auch nach dem Auswaschen der Substanz noch längere Zeit beobachten (s. Abb.4).

Mit Papaverin wurden am Ileum 41 Versuche gemacht. Aus der Tabelle 1 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen ersichtlich.

2) Novocain wurde in folgenden Konzentrationen verwendet:  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $2 \times 10^{-7}$  und  $10^{-6}$ .

Bis zum Auswaschen wurde die Substanz 4 Minuten und 30 Sekunden im Organbad belassen. Nur eine geringe Anzahl der Versuche zeigte statistisch signifi-

kante Unterschiede der Ach-Kontraktionen nach der Anwendung von Novocain. Am häufigsten wurde die langsame Kontraktionskomponente gehemmt (Tab. 2, Rubriken 1, 3, 8, 9). Dieser beobachtete Hemmeffekt des Novocain war nur gering und von kurzer Dauer, denn nur in einer einzigen Versuchsgruppe hielt die hemmende Wirkung des Novocain auf die langsame Komponente bis zum Auswaschen des Ach-Effektes an (Tab. 2, Rubrik 8). In zwei Versuchsgruppen bewirkte Novocain eine gleichzeitige und in etwa gleich starke Hemmung beider Kontraktionskomponenten (Tab. 2, Rubriken 3 und 8). Die weitaus meisten Versuche zeigten keine Veränderungen der Ach-Effekte durch Novocain (s. Abb. 5 und Tab. 2, Rubriken 2, 4, 5, 6, 7). Diese Versuchsergebnisse am Ileum mit Novocain erlaubten nicht, eindeutige Schlüsse über die Wirkung von Lokalanästhetika auf Ach-Kontraktionen zu ziehen. Es wurde deshalb in einer weiteren Versuchsserie die Wirkung eines stärker wirksamen Lokalanästhetikum untersucht.

Mit Novocain wurden 61 Versuche gemacht. Aus der Tabelle 2 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen ersichtlich.

3) Pantocain wurde in den Konzentrationen  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$  und  $10^{-5}$  verwendet. Die Substanz blieb bis zum Auswaschen 5 Minuten im Organbad.

Der Hemmeffekt des Pantocain war proportional der verwendeten Konzentration der Substanz. In allen vier Versuchsgruppen wurde eine deutliche Verminderung der Kontraktionskomponenten beobachtet, die an beiden gleich stark ausgeprägt war und bis zum Auswaschen der Substanz andauerte (s. Abb. 6 und Tab. 3, Rubriken 1-4). Es wurden mit Pantocain 39 Versuche durchgeführt. Aus der Tabelle 3 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen ersichtlich.

4) Morphin wurde in den Konzentrationen  $10^{-8}$ ,  $2 \times 10^{-8}$  und  $5 \times 10^{-8}$  verwendet. Die Substanz blieb bis zum Auswaschen 8 Minuten im Organbad.

In allen 8 Versuchsgruppen konnte eine deutliche Hemmung der schnellen Kontraktionskomponente beobachtet werden (s. Abb. 7 und Tab. 4, Rubriken 1-8). In einem bestimmten Konzentrationsbereich wirkte Morphin gleichzeitig hemmend auf die langsame Komponente (s. Tab. 4, Rubriken 1, 2, 3, 4, 5, 7). Die Hemmwirkung auf die langsame Komponente war weniger stark ausgeprägt als die auf die schnelle Komponente. Außerdem dauerte der Hemmeffekt des Morphin bei den meisten Versuchen nicht bis zum Auswaschen der Substanz aus dem Organbad an (s. Tab. 4, Rubriken 3, 4, 6, 7, 8). Mit

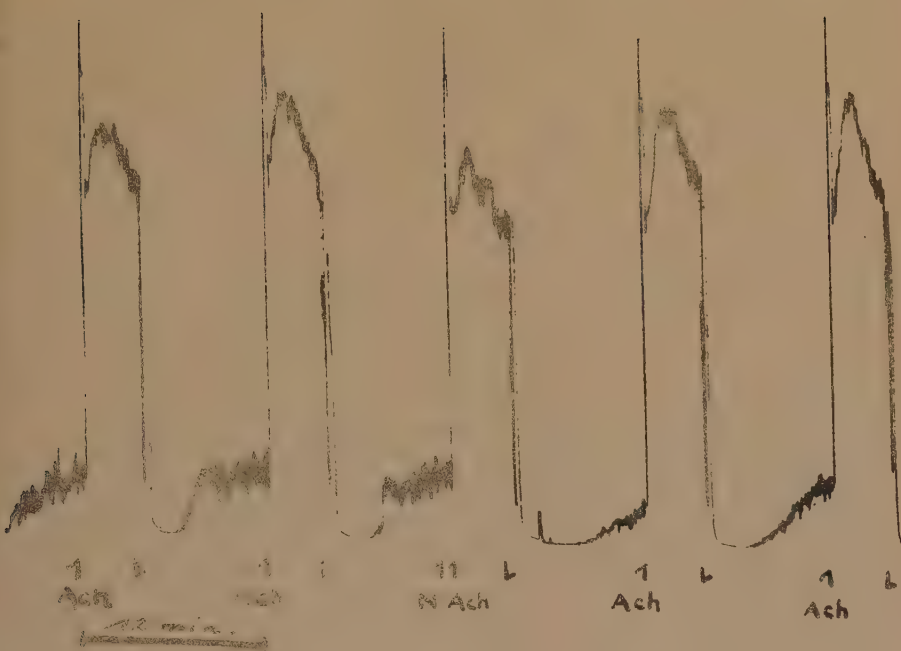


Abb. 5. Die Novocainwirkung auf Acetylcholincontraktionen am Meerschweinchenileum.

(1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-10}$

(1) N = Novocain  $5 \times 10^{-8}$

(L) = 3 x Badwechsel

Die Acetylcholincontraktionen werden durch Novocain nicht verändert.

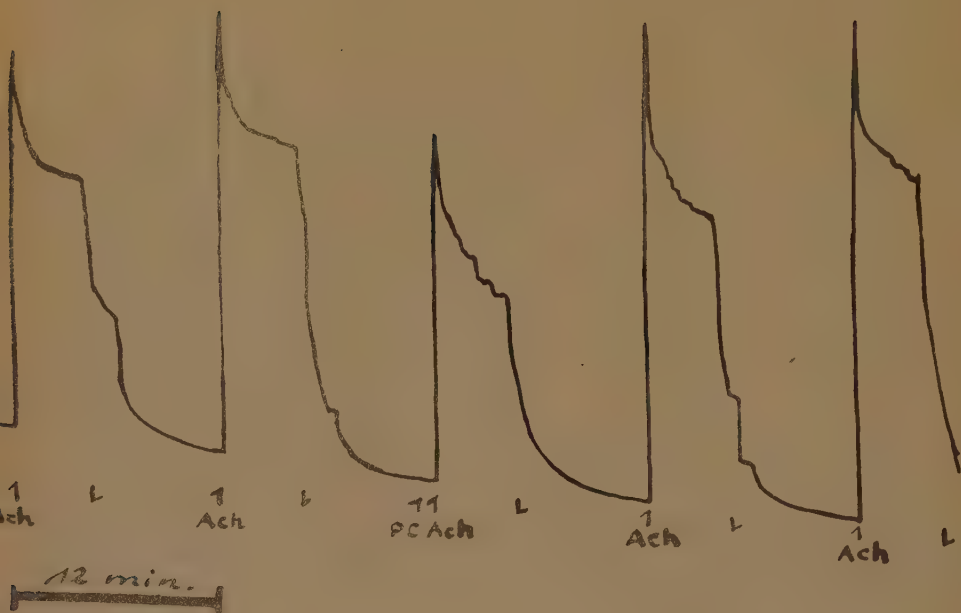


Abb. 6. Die Pantocainwirkung auf Acetylcholinkontraktionen am Meerschweinchenileum.

(1) Ach = Acetylcholin  $10^{-8}$

(1) PC = Pantocain  $5 \times 10^{-6}$

(L) = 3 x Badwechsel

Pantocain hemmt beide Kontraktionskomponenten der Acetylcholineffekte etwa in gleichem Ausmaß.

Morphin wurden 55 Versuche gemacht. Aus der Tabelle 4 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen ersichtlich.

### Die Wirkung von Acetylcholin an der *Taenia coli*:

Mit Acetylcholin ließen sich an Taenienpräparaten Kontraktionen hervorrufen, an denen wie auch am Ileum zwei verschiedene Arten der Verkürzung des Muskels zu unterscheiden waren: eine schnell einsetzende und sofort sich wieder lösende Verkürzung und daran anschließend eine langsam beginnende und lange andauernde.

Im Vergleich zum Ileum zeigten die Taenien stärkere Spontanaktivität.

Vor jedem Versuch wurde an den einzelnen Taenienpräparaten die Schwellenkonzentration für Ach ermittelt. Während der Versuche wurden die Organe mit submaximalen Ach-Konzentrationen erregt.

Bei Beginn der Versuche zeigten sich die Taenien nur wenig empfindlich gegen Acetylcholin, so daß verhältnismäßig hohe Ach-Konzentrationen benötigt wurden. Im Verlauf der Versuche steigerte sich die Empfindlichkeit der Taenienpräparate gegen Ach progredient, so daß dann geringere Konzentrationen verwendet werden konnten. Die in den Versuchen benötigten Ach-Konzentrationen lagen zwischen  $5 \times 10^{-10}$  und  $5 \times 10^{-4}$ .

### Der Einfluß von Substanzen auf Acetylcholinkontraktionen an der *Taenia coli*:

5) Papaverin wurde in den Konzentrationen  $5 \times 10^{-6}$  und  $10^{-5}$  verwendet. Die Substanz wurde bis zum Auswaschen 8 Minuten im Organbad belassen.

Bald nach der Applikation der Substanz konnte neben einer Verminderung des Ruhetonus ein Rückgang der Spontanrhythmik beobachtet werden. Nachdem das Papaverin ausgewaschen worden war, steigerten sich der Ruhetonus und die Spontanrhythmik der Organe allmählich. Aber auch nach dem Auswaschen der Substanz konnte noch eine Papaverinwirkung festgestellt werden. Papaverin verursachte an den Ach-Effekten eine intensive Hemmung der langsamen Komponente (s. Abb. 5 und Tab. 5, Rubriken 1, 2, 3, 4). Durch höhere Papaverinkonzentrationen konnten gleichzeitig gleich starke Hemmeffekte der schnellen und der langsamen Komponente beobachtet werden (s. Tab. 5, Rubriken 3 und 4). Der Hemmeffekt des Papaverin nahm mit der Dauer seiner Einwirkung progredient zu. Der Ach-Effekt, der nach dem Auswaschen der Substanz ausgelöst wurde, zeigte häufig eine Hemmung seiner langsamen Komponente.

In einer Versuchsgruppe konnte nach der Papaverinanwendung keine Veränderungen der Ach-Effekte beobachtet werden, weil die Papaverinkonzentration zu gering war (s. Tab. 5, Rubrik 5). Es wurden mit Papaverin an der *Taenia coli* 77 Versuche durchgeführt. Die Meßwerte und ihre Standardabweichungen sind aus der Tabelle 5 zu ersehen.

6) **Novocain**: Folgende Novocainkonzentrationen wurden verwendet:  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $2 \times 10^{-5}$  und  $3 \times 10^{-5}$ . Bis zum Auswaschen wurde die Substanz 8 Minuten im Organbad belassen.

Wie am Ileum zeigten die Ach-Kontraktionen nach der Novocaineinwirkung keine eindeutigen Veränderungen. Aber im Vergleich zu den Versuchsergebnissen am isolierten Ileum wurden an der *Taenia coli* die Ach-Kontraktionen häufiger beeinflusst (in etwa 70% aller Versuche), außerdem zeigte sich die Novocaineinwirkung einheitlicher. Von 14 Versuchsgruppen zeigten 9 deutliche Beeinflussung der langsamen Komponente (s. Tab. 6, Rubriken 2, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14). In einer Reihe von Versuchen wurden gleichzeitig die schnellen Komponenten der Ach-Effekte gehemmt (s. Tab. 6, Rubriken 2, 9, 12, 13, 14) (s. Abb. 9). In einer Versuchsgruppe wurde nur die erste Komponente gehemmt (s. Tab. 6, Rubrik 1). Einmal trat die Novocainwirkung erst auf, nachdem das zweite Maximum erreicht worden war, also erst kurz vor dem Auswaschen der Substanz (s. Tab. 6, Rubrik 7). Drei Versuchsgruppen zeigten völlig unveränderte Ach-Kontraktionen während der Novocaineinwirkung (s. Tab. 6, Rubriken 3, 10, 11).

Aus den Versuchsergebnissen konnte ersehen werden, daß Novocain die langsame Komponente häufiger und intensiver beeinflusst als die schnelle Komponente.

Weder aus dem Dosenverhältnis Ach : Novocain noch aus der absoluten Novocainkonzentration waren die unterschiedlichen Wirkungseffekte dieser Substanz zu erklären.

Es wurde deshalb wie am Ileum auch an der *Taenia coli* ein stärker wirksames Lokalanaesthetikum, das auch weniger schnell abgebaut wird, untersucht.

Mit Novocain wurden 93 Versuche gemacht. Aus der Tabelle 6 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen zu ersehen.

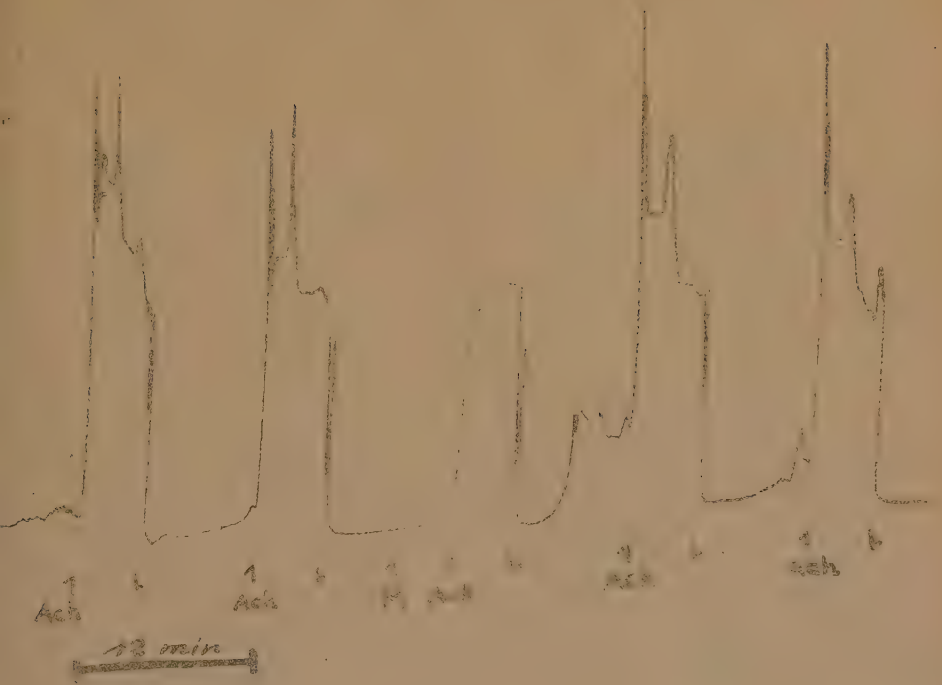


Abb. 7. Die Morphinschwelle für Acetylcholinintensivierten am Meerschweinchenileum.

(1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-9}$

(1) M = Morphin  $5 \times 10^{-8}$

(v) = 3 x Badwechsel

Vorwiegend die schnelle Verkürzung des Darmmuskels wird durch Morphin gehemmt..

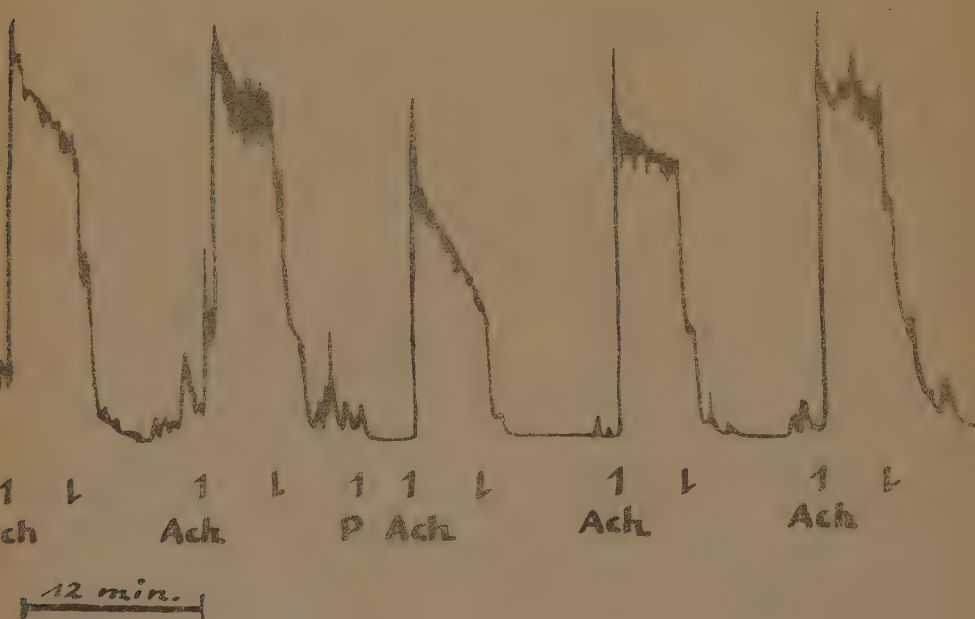


Abb. 8. Die Papaverinwirkung auf Acetylcholinkontraktionen an der Taenia coli des Meerschweinchens.

(1) Ach = Acetylcholin  $10^{-6}$

(1) P = Papaverin  $5 \times 10^{-6}$

(L) = 5 x Badwechsel

Vorwiegend die langsame Verkürzung des Darmmuskels wird durch Papaverin gehemmt.

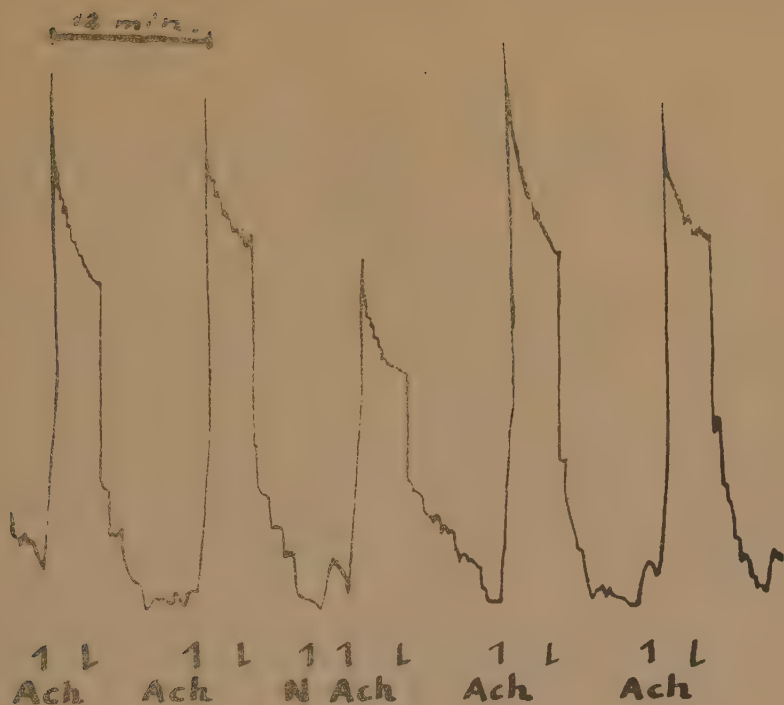


Abb. 9. Die Novocainwirkung auf Acetylcholincontraktionen an der Taenia coli des Meerschweinchens.

(1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-7}$

(1) N = Novocain  $5 \times 10^{-6}$

(L) = 5 x Badwechsel

Vorwiegend die langsame Verkürzung des Darmmuskels wird durch Novocain gehemmt.

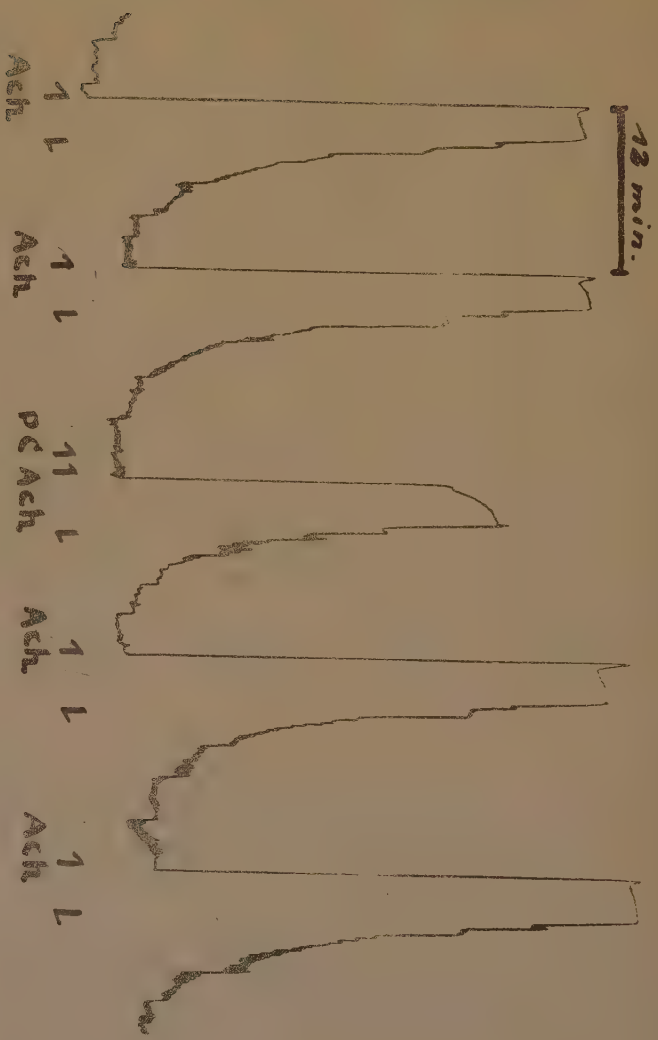


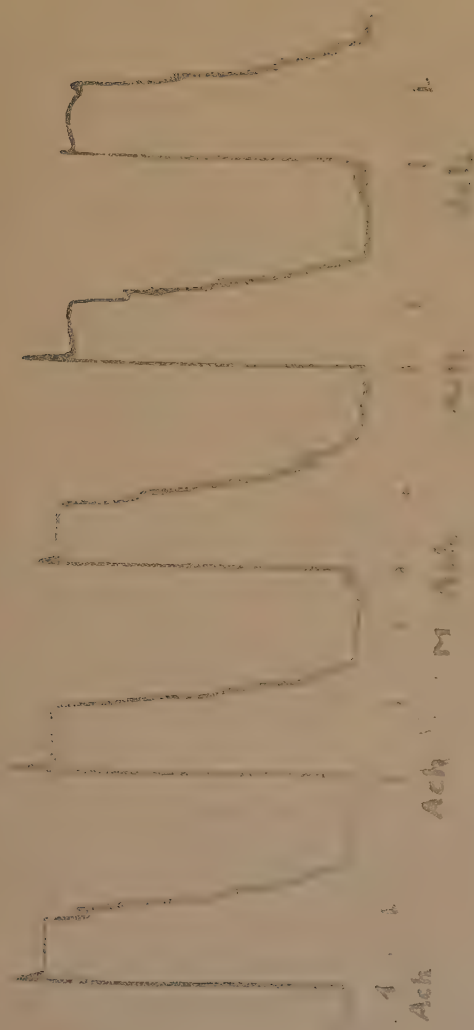
Abb. 10. Die Pantocaineinwirkung auf Acetylcholincontraktionen an der Taenia coli des Meerschweinchens.

(1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-6}$

(1) PC = Pantocain  $2 \times 10^{-5}$

(1) =  $5 \times$  Badwechsel.

Pantocain hemmt beide Kontraktionskomponenten der Acetylcholineffekte in etwa gleichem Ausmaß.



12. März.

Abb. 11. Die Morphinwirkung auf Acetylcholincontraktionen an der Taenia coli des Meerschweinchens.  
 (1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-5}$   
 (1) M = Morphin  $4 \times 10^{-5}$   
 (1) = 5 x Badwechsel

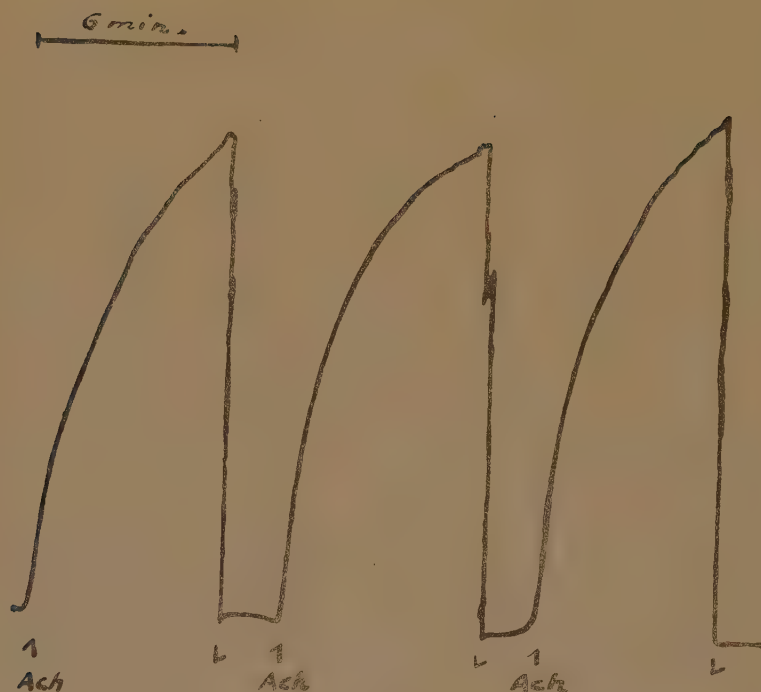


Abb. 12. Die Wirkung längerer Aufbewahrung der Taenien bei niedriger Temperatur auf Acetylcholineffekte.

(1) Ach = Acetylcholin  $5 \times 10^{-4}$

(L) = 5 x Badwechsel bei stehendem Kymographion.

Nach längerer Einwirkung niedriger Temperatur zeigt das Organ nur noch eine Kontraktur. Die schnelle Komponente der Acetylcholincontraktion ist weggefallen.

7) **Pantocain**: Folgende Pantocainkonzentrationen wurden verwendet:  $10^{-5}$ ,  $2 \times 10^{-5}$  und  $3 \times 10^{-5}$ . Nach 5 Minuten wurde die Substanz aus dem Organbad ausgewaschen.

Von 9 Versuchsgruppen konnte nur an einer einzigen Gruppe beobachtet werden, daß Pantocain keine Veränderungen an den Ach-Effekten verursacht hatte (s. Tab. 7, Rubrik 4). Die übrigen 8 Versuchsgruppen zeigten deutliche Veränderungen beider Kontraktionskomponenten, die im allgemeinen gleich intensiv an der schnellen und an der langsamen Komponente ausgeprägt waren (s. Tab. 7, Rubriken 1, 2, 3, 5, 6, 7 und Abb. 10). In einer Versuchsgruppe wurde die erste Komponente am stärksten gehemmt (s. Tab. 7, Rubrik 8), in einer anderen Gruppe ließ die zweite Komponente stärkere Beeinflussungen beobachten (s. Tab. 7, Rubrik 9).

Die stärkste Wirkung des Pantocain zeigte sich am Ende des Ach-Effektes kurz vor dem Auswaschen der Substanz.

Mit Pantocain wurden an der *Taenia coli* 42 Versuche durchgeführt. Aus der Tabelle 7 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen ersichtlich.

8) **Morphin**: Es wurden folgende Morphinkonzentrationen verwendet:  $3 \times 10^{-5}$ ,  $4 \times 10^{-5}$  und  $2 \times 10^{-4}$ . Bis zum Auswaschen der Substanz wurde sie 8 Minuten im Organbad belassen.

Durch Morphin wurden die Ach-Effekte nicht verändert (s. Abb. 11 und Tab. 8, Rubriken 1-6). Mit Morphin wurden an der *Taenia coli* 52 Versuche durchgeführt. Die Meßwerte und ihre Standardabweichungen sind aus der Tabelle 8 ersichtlich.

9) Die Wirkung längerer Aufbewahrung von *Taenia coli* bei niedriger Temperatur auf die Acetylcholineffekte. An frischen Taenien wurde Ach in folgenden Konzentrationen untersucht:  $5 \times 10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $5 \times 10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $2 \times 10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $2 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $2 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ .

Die für längere Zeit bei niedriger Temperatur aufbewahrten Taenien wurden mit folgenden Ach-Konzentrationen behandelt:  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $2 \times 10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $4 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-4}$ . An 6 Versuchsgruppen konnte ein deutlicher Hemmeffekt der schnellen Komponente beobachtet werden, wenn die

Präparate vor der Ach-Behandlung einer längeren Einwirkungsdauer der niedrigeren Temperatur ausgesetzt worden waren (s. Tab. 9, Rubriken 1, 2, 3, 4, 6). Im Mittel wurde eine Hemmung der schnellen Komponente von 43% beobachtet.

Eine Versuchsgruppe ließ keine Veränderungen der Ach-Kontraktionen an den bei niedriger Temperatur aufbewahrten Taenien im Vergleich zu frischen Organen erkennen (s. Tab. 9, Rubrik 5). In der Abbildung 12 werden Versuchsergebnisse dargestellt, bei denen das Versuchsorgan nach der Einwirkung niedriger Temperatur nur noch eine Kontraktur auf Ach zeigt (s. Tab. 9, Rubrik 7). Diese ganz extreme Hemmung konnte in den übrigen Versuchsgruppen nicht beobachtet werden. Aber es liegen eine Reihe von Versuchsergebnissen vor, in denen nur Ach-Effekte von Organen, die für 72 Stunden bei niedriger Temperatur aufbewahrt worden waren ohne gleichzeitige Untersuchung frischer Taenienpräparate, beobachtet worden waren. In diesen Versuchen konnten wiederholt auf Ach Kontrakturen festgestellt werden, so daß die in der Abb. 12 dargestellte extreme Wirkung niedriger Temperatur auf Ach-Kontraktionen durchaus kein Einzelfall ist (s. Abb. 12).

Vierundachtzigmal wurden Ach-Effekte, die gleichzeitig an frischen und bei niedriger Temperatur aufbewahrten Taenien hervorgerufen worden waren, beobachtet. Aus der Tabelle 9 sind die einzelnen Meßwerte und ihre Standardabweichungen zu ersehen.

Tabelle 1: Die Wirkung von Papaverin auf Acetylcholincontraktionen am Ileum.

|   |   | I             | II            | III           | n = | Konzentration                                   |
|---|---|---------------|---------------|---------------|-----|-------------------------------------------------|
| 1 | A | 72 $\pm$ 6    | 77 $\pm$ 7    | 49 $\pm$ 6    | 7   | Ach $10^{-10}$<br>P $2 \times 10^{-6}$          |
|   | B | 55 $\pm$ 7 ★  | 7 $\pm$ 0,8 ★ | 5 $\pm$ 0,8 ★ |     |                                                 |
|   | C | 77 $\pm$ 4    | 79 $\pm$ 6    | 42 $\pm$ 5    |     |                                                 |
| 2 | A | 49 $\pm$ 3    | 49 $\pm$ 0,8  | 38 $\pm$ 3    | 2   | Ach $2 \times 10^{-10}$<br>P $2 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 29 $\pm$ 14 ★ | 4 $\pm$ 1 ★   | 4 $\pm$ 1 ★   |     |                                                 |
|   | C | 39 $\pm$ 2    | 45 $\pm$ 2    | 34 $\pm$ 2    |     |                                                 |
| 3 | A | 63 $\pm$ 4    | 56 $\pm$ 4    | 49 $\pm$ 4    | 11  | Ach $5 \times 10^{-10}$<br>P $2 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 30 $\pm$ 5 ★  | 9 $\pm$ 2 ★   | 6 $\pm$ 0,9 ★ |     |                                                 |
|   | C | 61 $\pm$ 4    | 51 $\pm$ 3    | 40 $\pm$ 3    |     |                                                 |
| 4 | A | 53 $\pm$ 3    | 49 $\pm$ 3    | 38 $\pm$ 3    | 10  | Ach $2 \times 10^{-9}$<br>P $2 \times 10^{-6}$  |
|   | B | 27 $\pm$ 4 ★  | 7 $\pm$ 1 ★   | 5 $\pm$ 0,8 ★ |     |                                                 |
|   | C | 44 $\pm$ 3    | 41 $\pm$ 2    | 33 $\pm$ 2    |     |                                                 |
| 5 | A | 42 $\pm$ 2    | 37 $\pm$ 2    | 26 $\pm$ 3    | 8   | Ach $5 \times 10^{-9}$<br>P $2 \times 10^{-6}$  |
|   | B | 17 $\pm$ 5 ★  | 7 $\pm$ 1 ★   | 6 $\pm$ 1 ★   |     |                                                 |
|   | C | 46 $\pm$ 2    | 39 $\pm$ 1    | 27 $\pm$ 2    |     |                                                 |
| 6 | A | 65 $\pm$ 8    | 69 $\pm$ 2    | 45 $\pm$ 5    | 3   | Ach $10^{-8}$<br>P $2 \times 10^{-6}$           |
|   | B | 35 $\pm$ 11 ★ | 16 $\pm$ 11 ★ | 10 $\pm$ 7 ★  |     |                                                 |
|   | C | 59 $\pm$ 10   | 55 $\pm$ 7    | 37 $\pm$ 9    |     |                                                 |

Erklärungen zu Tabelle 1: I, II, III.= die in mm Höhe gemessenen Distanzen (nähere Beschreibung siehe Methodik).

A = Ach-Kontraktionen vor der Anwendung der zu untersuchenden Substanz.

B = Ach-Kontraktionen während der Wirkung der Substanz.

C = Ach-Kontraktionen nach dem Auswaschen der Substanz aus dem Organbad.

Ach = Acetylcholin P = Papaverin n = Anzahl der Versuche

Tabelle 2: Die Wirkung von Novocain auf Acetylcholincontraktionen am Ileum.

|   |   | I            | II           | III           | n = | Konzentration           |
|---|---|--------------|--------------|---------------|-----|-------------------------|
| 1 | A | 80 $\pm$ 2   | 63 $\pm$ 6   | 47 $\pm$ 4    | 4   | Ach $5 \times 10^{-11}$ |
|   | B | 83 $\pm$ 0,6 | 49 $\pm$ 4 ★ | 41 $\pm$ 8    |     | N $10^{-6}$             |
|   | C | 78 $\pm$ 2   | 58 $\pm$ 5   | 44 $\pm$ 4    |     |                         |
| 2 | A | 52 $\pm$ 3   | 42 $\pm$ 2   | 32 $\pm$ 2    | 18  | Ach $5 \times 10^{-10}$ |
|   | B | 50 $\pm$ 3   | 37 $\pm$ 2   | 28 $\pm$ 2    |     | N $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 50 $\pm$ 2   | 41 $\pm$ 1   | 32 $\pm$ 2    |     |                         |
| 3 | A | 60 $\pm$ 4   | 54 $\pm$ 4   | 33 $\pm$ 5    | 10  | Ach $5 \times 10^{-10}$ |
|   | B | 41 $\pm$ 4 ★ | 39 $\pm$ 3 ★ | 28 $\pm$ 4    |     | N $2 \times 10^{-7}$    |
|   | C | 60 $\pm$ 4   | 55 $\pm$ 4   | 33 $\pm$ 5    |     |                         |
| 4 | A | 54 $\pm$ 4   | 46 $\pm$ 5   | 23 $\pm$ 5    | 10  | Ach $5 \times 10^{-10}$ |
|   | B | 44 $\pm$ 4   | 34 $\pm$ 5   | 20 $\pm$ 5    |     | N $10^{-7}$             |
|   | C | 52 $\pm$ 5   | 44 $\pm$ 6   | 23 $\pm$ 6    |     |                         |
| 5 | A | 58 $\pm$ 3   | 48 $\pm$ 0,7 | 40 $\pm$ 0,04 | 3   | Ach $5 \times 10^{-10}$ |
|   | B | 46 $\pm$ 4   | 39 $\pm$ 1   | 35 $\pm$ 2    |     | N $10^{-6}$             |
|   | C | 52 $\pm$ 1   | 42 $\pm$ 2   | 35 $\pm$ 1    |     |                         |
| 6 | A | 57 $\pm$ 6   | 42 $\pm$ 7   | 39 $\pm$ 7    | 5   | Ach $10^{-9}$           |
|   | B | 42 $\pm$ 5   | 57 $\pm$ 7   | 33 $\pm$ 7    |     | N $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 46 $\pm$ 6   | 40 $\pm$ 4   | 37 $\pm$ 6    |     |                         |
| 7 | A | 43 $\pm$ 4   | 40 $\pm$ 4   | 30 $\pm$ 4    | 8   | Ach $10^{-9}$           |
|   | B | 40 $\pm$ 3   | 34 $\pm$ 3   | 29 $\pm$ 3    |     | N $10^{-7}$             |
|   | C | 40 $\pm$ 3   | 40 $\pm$ 3   | 32 $\pm$ 4    |     |                         |
| 8 | A | 44 $\pm$ 2   | 38 $\pm$ 1   | 28 $\pm$ 2    | 11  | Ach $10^{-9}$           |
|   | B | 34 $\pm$ 2 ★ | 28 $\pm$ 1 ★ | 20 $\pm$ 2 ★  |     | N $2 \times 10^{-7}$    |
|   | C | 43 $\pm$ 2   | 38 $\pm$ 2   | 27 $\pm$ 1    |     |                         |
| 9 | A | 75 $\pm$ 3   | 53 $\pm$ 5   | 40 $\pm$ 5    | 4   | Ach $10^{-9}$           |
|   | B | 71 $\pm$ 3   | 38 $\pm$ 4 ★ | 31 $\pm$ 4    |     | N $10^{-6}$             |
|   | C | 70 $\pm$ 4   | 51 $\pm$ 3   | 35 $\pm$ 4    |     |                         |

Erklärung zu Tabelle 2: (siehe Text zu Tabelle 1)

N = Novocain

Tabelle 3: Die Wirkung von Pantocain auf Acetylcholincontraktionen am Ileum.

|   |   | I            | II            | III            | n = | Konzentration                                   |
|---|---|--------------|---------------|----------------|-----|-------------------------------------------------|
| 1 | A | 47 $\pm$ 1   | 51 $\pm$ 1    | 49 $\pm$ 1     | 22  | Ach $5 \times 10^{-9}$<br>PC $5 \times 10^{-7}$ |
|   | B | 22 $\pm$ 2 ★ | 31 $\pm$ 3 ★  | 31 $\pm$ 3 ★   |     |                                                 |
|   | C | 44 $\pm$ 2   | 48 $\pm$ 2    | 48 $\pm$ 2     |     |                                                 |
| 2 | A | 70 $\pm$ 2   | 73 $\pm$ 2    | 72 $\pm$ 2     | 3   | Ach $5 \times 10^{-9}$<br>PC $10^{-6}$          |
|   | B | 40 $\pm$ 3 ★ | 45 $\pm$ 6 ★  | 45 $\pm$ 5 ★   |     |                                                 |
|   | C | 61 $\pm$ 5   | 62 $\pm$ 3    | 61 $\pm$ 4     |     |                                                 |
| 3 | A | 48 $\pm$ 1   | 49 $\pm$ 1    | 50 $\pm$ 1     | 11  | Ach $10^{-8}$<br>PC $5 \times 10^{-6}$          |
|   | B | 35 $\pm$ 2 ★ | 40 $\pm$ 2 ★  | 41 $\pm$ 2 ★   |     |                                                 |
|   | C | 50 $\pm$ 0,7 | 51 $\pm$ 0,9  | 53 $\pm$ 0,9   |     |                                                 |
| 4 | A | 47 $\pm$ 1   | 47 $\pm$ 0,9  | 49 $\pm$ 1     | 3   | Ach $10^{-8}$<br>PC $10^{-5}$                   |
|   | B | 6 $\pm$ 1 ★  | 4 $\pm$ 0,8 ★ | 3 $\pm$ 0,04 ★ |     |                                                 |
|   | C | 45 $\pm$ 1   | 49 $\pm$ 1    | 52 $\pm$ 2     |     |                                                 |

Erklärung zu Tabelle 3: (siehe Text zu Tabelle 1)

PC = Pantocain

Tabelle 4: Die Wirkung von Morphin auf Acetylcholincontraktionen am Ileum.

|   |   | I             | II           | III          | n = | Konzentration           |
|---|---|---------------|--------------|--------------|-----|-------------------------|
| 1 | A | 48 $\pm$ 1    | 25 $\pm$ 1   | 20 $\pm$ 1   | 11  | Ach $5 \times 10^{-11}$ |
|   | B | 20 $\pm$ 3 ★  | 20 $\pm$ 2 ★ | 17 $\pm$ 1 ★ |     | M $10^{-8}$             |
|   | C | 48 $\pm$ 1    | 24 $\pm$ 1   | 19 $\pm$ 0,8 |     |                         |
| 2 | A | 56 $\pm$ 2    | 36 $\pm$ 4   | 21 $\pm$ 2   | 5   | Ach $5 \times 10^{-11}$ |
|   | B | 11 $\pm$ 3 ★  | 14 $\pm$ 2 ★ | 11 $\pm$ 1 ★ |     | M $2 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 55 $\pm$ 2    | 27 $\pm$ 3   | 18 $\pm$ 2   |     |                         |
| 3 | A | 67 $\pm$ 4    | 53 $\pm$ 1   | 37 $\pm$ 3   | 11  | Ach $5 \times 10^{-11}$ |
|   | B | 39 $\pm$ 7 ★  | 39 $\pm$ 7 ★ | 31 $\pm$ 6   |     | M $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 70 $\pm$ 4    | 55 $\pm$ 3   | 39 $\pm$ 3   |     |                         |
| 4 | A | 45 $\pm$ 4    | 28 $\pm$ 0,9 | 18 $\pm$ 1   | 8   | Ach $5 \times 10^{-10}$ |
|   | B | 22 $\pm$ 3 ★  | 22 $\pm$ 2 ★ | 16 $\pm$ 1   |     | M $10^{-8}$             |
|   | C | 44 $\pm$ 2    | 28 $\pm$ 1   | 16 $\pm$ 1   |     |                         |
| 5 | A | 67 $\pm$ 1    | 60 $\pm$ 2   | 37 $\pm$ 2   | 10  | Ach $5 \times 10^{-9}$  |
|   | B | 29 $\pm$ 2 ★  | 31 $\pm$ 2 ★ | 28 $\pm$ 2 ★ |     | M $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 67 $\pm$ 2    | 57 $\pm$ 3   | 27 $\pm$ 3   |     |                         |
| 6 | A | 67 $\pm$ 7    | 51 $\pm$ 6   | 35 $\pm$ 4   | 3   | Ach $10^{-8}$           |
|   | B | 30 $\pm$ 14 ★ | 36 $\pm$ 10  | 30 $\pm$ 12  |     | M $10^{-8}$             |
|   | C | 63 $\pm$ 5    | 48 $\pm$ 5   | 34 $\pm$ 5   |     |                         |
| 7 | A | 61 $\pm$ 4    | 56 $\pm$ 6   | 35 $\pm$ 5   | 4   | Ach $10^{-8}$           |
|   | B | 32 $\pm$ 4 ★  | 34 $\pm$ 3 ★ | 30 $\pm$ 2   |     | M $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 57 $\pm$ 3    | 52 $\pm$ 6   | 29 $\pm$ 4   |     |                         |
| 8 | A | 42 $\pm$ 4    | 36 $\pm$ 4   | 29 $\pm$ 4   | 3   | Ach $10^{-8}$           |
|   | B | 20 $\pm$ 4 ★  | 28 $\pm$ 7   | 26 $\pm$ 8   |     | M $5 \times 10^{-8}$    |
|   | C | 33 $\pm$ 4    | 32 $\pm$ 4   | 24 $\pm$ 4   |     |                         |

Erklärung zu Tabelle 4: (siehe Text zu Tabelle 1)

M = Morphin

Tabelle 5: Die Wirkung von Papaverin auf Acetylcholincontraktionen der Taenia coli.

|   |   | I            | II           | III          | n = | Konzentration          |
|---|---|--------------|--------------|--------------|-----|------------------------|
| 1 | A | 42 $\pm$ 1   | 40 $\pm$ 1   | 38 $\pm$ 1   | 25  | Ach $10^{-6}$          |
|   | B | 37 $\pm$ 2   | 23 $\pm$ 2 ★ | 16 $\pm$ 1 ★ |     | P $5 \times 10^{-6}$   |
|   | C | 46 $\pm$ 1   | 43 $\pm$ 1   | 39 $\pm$ 1   |     |                        |
| 2 | A | 32 $\pm$ 1   | 30 $\pm$ 1   | 29 $\pm$ 0,9 | 36  | Ach $5 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 33 $\pm$ 1   | 20 $\pm$ 1 ★ | 14 $\pm$ 1 ★ |     | P $5 \times 10^{-6}$   |
|   | C | 36 $\pm$ 1   | 32 $\pm$ 1   | 31 $\pm$ 1   |     |                        |
| 3 | A | 37 $\pm$ 2   | 41 $\pm$ 3   | 41 $\pm$ 3   | 5   | Ach $5 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 20 $\pm$ 4 ★ | 21 $\pm$ 3 ★ | 17 $\pm$ 4 ★ |     | P $10^{-5}$            |
|   | C | 35 $\pm$ 2   | 39 $\pm$ 2   | 40 $\pm$ 2   |     |                        |
| 4 | A | 43 $\pm$ 3   | 41 $\pm$ 2   | 41 $\pm$ 2   | 7   | Ach $10^{-5}$          |
|   | B | 25 $\pm$ 4 ★ | 22 $\pm$ 5 ★ | 15 $\pm$ 4 ★ |     | P $10^{-5}$            |
|   | C | 47 $\pm$ 3   | 46 $\pm$ 3   | 46 $\pm$ 1   |     |                        |
| 5 | A | 32 $\pm$ 3   | 34 $\pm$ 2   | 34 $\pm$ 3   | 4   | Ach $10^{-4}$          |
|   | B | 27 $\pm$ 7   | 23 $\pm$ 7   | 20 $\pm$ 7   |     | P $5 \times 10^{-6}$   |
|   | C | 34 $\pm$ 5   | 35 $\pm$ 4   | 36 $\pm$ 5   |     |                        |

Erklärung zu Tabelle 5: (siehe Text zu Tabelle 1)

P = Papaverin

|    |   |                |                |              |    |          |                    |
|----|---|----------------|----------------|--------------|----|----------|--------------------|
| 6  | B | $38 \pm 2$     | $29 \pm 3$ ★   | $20 \pm 2$ ★ | 10 | Ach<br>N | $10^{-5}$          |
|    | C | $48 \pm 3$     | $42 \pm 2$     | $34 \pm 1$   |    |          |                    |
| 7  | A | $58 \pm 3$     | $42 \pm 1$     | $37 \pm 1$   |    | Ach      | $10^{-6}$          |
|    | B | $47 \pm 6$     | $34 \pm 4$     | $24 \pm 1$ ★ | 4  | N        | $2 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $58 \pm 2$     | $43 \pm 2$     | $35 \pm 1$   |    |          |                    |
| 8  | A | $50 \pm 1$     | $41 \pm 1$     | $34 \pm 1$   |    | Ach      | $10^{-6}$          |
|    | B | $38 \pm 5$     | $25 \pm 3$ ★   | $21 \pm 3$ ★ | 4  | N        | $3 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $51 \pm 1$     | $40 \pm 1$     | $33 \pm 1$   |    |          |                    |
| 9  | A | $37 \pm 0,5$   | $31 \pm 0,5$   | $27 \pm 0,4$ |    | Ach      | $5 \times 10^{-6}$ |
|    | B | $26 \pm 2$ ★   | $26 \pm 2$ ★   | $25 \pm 1$   | 4  | N        | $3 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $38 \pm 0,2$   | $30 \pm 0,4$   | $27 \pm 0,4$ |    |          |                    |
| 10 | A | $37 \pm 1$     | $37 \pm 1$     | $36 \pm 1$   |    | Ach      | $10^{-5}$          |
|    | B | $34 \pm 2$     | $31 \pm 1$     | $28 \pm 1$   | 18 | N        | $10^{-5}$          |
|    | C | $40 \pm 1$     | $40 \pm 0,9$   | $38 \pm 0,9$ |    |          |                    |
| 11 | A | $35 \pm 2$     | $33 \pm 2$     | $31 \pm 3$   |    | Ach      | $10^{-5}$          |
|    | B | $26 \pm 4$     | $24 \pm 4$     | $23 \pm 4$   | 6  | N        | $2 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $29 \pm 6$     | $26 \pm 5$     | $24 \pm 4$   |    |          |                    |
| 12 | A | $41 \pm 1$     | $30 \pm 1$     | $37 \pm 1$   |    | Ach      | $10^{-5}$          |
|    | B | $34 \pm 2$ ★   | $33 \pm 1$ ★   | $27 \pm 3$ ★ | 7  | N        | $3 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $42 \pm 1$     | $40 \pm 1$     | $37 \pm 1$   |    |          |                    |
| 13 | A | $38 \pm 1$     | $40 \pm 1$     | $40 \pm 1$   |    | Ach      | $5 \times 10^{-5}$ |
|    | B | $30 \pm 3$ ★   | $29 \pm 3$ ★   | $30 \pm 3$ ★ | 5  | N        | $2 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $39 \pm 2$     | $42 \pm 1$     | $41 \pm 1$   |    |          |                    |
| 14 | A | $23 \pm 0,1$   | $25 \pm 0,8$   | $28 \pm 0,5$ |    | Ach      | $10^{-4}$          |
|    | B | $17 \pm 0,6$ ★ | $21 \pm 0,6$ ★ | $24 \pm 1$ ★ | 4  | N        | $2 \times 10^{-5}$ |
|    | C | $23 \pm 0,6$   | $27 \pm 0,3$   | $28 \pm 0,3$ |    |          |                    |

Erklärung zu Tabelle 6: (siehe Text zu Tabelle 1)

N = Novocain

Tabelle 7: Die Wirkung von Pantocain auf Acetylcholincontraktionen an der *Taenia coli*.

|   |   | I            | II              | III          | n = | Konzentration                                   |
|---|---|--------------|-----------------|--------------|-----|-------------------------------------------------|
| 1 | A | 56 $\pm$ 1   | 58 $\pm$ 1      | 58 $\pm$ 1   | 6   | Ach $5 \times 10^{-7}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$ |
|   | B | 37 $\pm$ 1 ★ | 35 $\pm$ 2 ★    | 31 $\pm$ 2 ★ |     |                                                 |
|   | C | 53 $\pm$ 1   | 55 $\pm$ 1      | 55 $\pm$ 1   |     |                                                 |
| 2 | A | 58 $\pm$ 2   | 61 $\pm$ 1      | 62 $\pm$ 1   | 3   | Ach $10^{-6}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$          |
|   | B | 45 $\pm$ 4 ★ | 43 $\pm$ 3 ★    | 38 $\pm$ 2 ★ |     |                                                 |
|   | C | 66 $\pm$ 1   | 67 $\pm$ 1      | 67 $\pm$ 1   |     |                                                 |
| 3 | A | 57 $\pm$ 4   | 38 $\pm$ 1      | 36 $\pm$ 2   | 3   | Ach $5 \times 10^{-6}$<br>PC $3 \times 10^{-5}$ |
|   | B | 26 $\pm$ 3 ★ | 19 $\pm$ 0,04 ★ | 13 $\pm$ 1 ★ |     |                                                 |
|   | C | 66 $\pm$ 4   | 41 $\pm$ 2      | 39 $\pm$ 3   |     |                                                 |
| 4 | A | 50 $\pm$ 4   | 45 $\pm$ 6      | 45 $\pm$ 7   | 3   | Ach $5 \times 10^{-6}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$ |
|   | B | 41 $\pm$ 8   | 30 $\pm$ 10     | 26 $\pm$ 12  |     |                                                 |
|   | C | 60 $\pm$ 5   | 50 $\pm$ 6      | 49 $\pm$ 6   |     |                                                 |
| 5 | A | 37 $\pm$ 2   | 37 $\pm$ 2      | 37 $\pm$ 2   | 5   | Ach $10^{-5}$<br>PC $10^{-5}$                   |
|   | B | 25 $\pm$ 3 ★ | 20 $\pm$ 2 ★    | 17 $\pm$ 3 ★ |     |                                                 |
|   | C | 37 $\pm$ 1   | 37 $\pm$ 1      | 37 $\pm$ 0,9 |     |                                                 |
| 6 | A | 40 $\pm$ 2   | 38 $\pm$ 2      | 37 $\pm$ 2   | 8   | Ach $10^{-5}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$          |
|   | B | 21 $\pm$ 2 ★ | 17 $\pm$ 3 ★    | 16 $\pm$ 3 ★ |     |                                                 |
|   | C | 38 $\pm$ 2   | 35 $\pm$ 1      | 35 $\pm$ 1   |     |                                                 |
| 7 | A | 64 $\pm$ 0,8 | 62 $\pm$ 0,6    | 63 $\pm$ 0,6 | 6   | Ach $5 \times 10^{-5}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$ |
|   | B | 43 $\pm$ 2 ★ | 48 $\pm$ 0,9 ★  | 49 $\pm$ 1 ★ |     |                                                 |
|   | C | 64 $\pm$ 0,7 | 62 $\pm$ 0,7    | 63 $\pm$ 0,6 |     |                                                 |
| 8 | A | 47 $\pm$ 2   | 48 $\pm$ 2      | 49 $\pm$ 3   | 3   | Ach $10^{-4}$<br>PC $2 \times 10^{-5}$          |
|   | B | 28 $\pm$ 3 ★ | 36 $\pm$ 4 ★    | 29 $\pm$ 4 ★ |     |                                                 |
|   | C | 52 $\pm$ 1   | 53 $\pm$ 1      | 55 $\pm$ 1   |     |                                                 |
| 9 | A | 46 $\pm$ 3   | 53 $\pm$ 5      | 53 $\pm$ 5   | 5   | Ach $10^{-4}$<br>PC $10^{-5}$                   |
|   | B | 29 $\pm$ 4 ★ | 23 $\pm$ 4 ★    | 14 $\pm$ 5 ★ |     |                                                 |
|   | C | 54 $\pm$ 5   | 60 $\pm$ 5      | 60 $\pm$ 4   |     |                                                 |

Erklärung zu Tabelle 7: (Siehe Text zu Tabelle 1)

PC = Pantocain

Tabelle 8: Die Wirkung von Morphin auf Acetylcholincontraktionen an der *Taenia coli*.

|   |   | I            | II           | III          | n = | Konzentration          |
|---|---|--------------|--------------|--------------|-----|------------------------|
| 1 | A | 51 $\pm$ 3   | 46 $\pm$ 4   | 45 $\pm$ 3   | 9   | Ach $5 \times 10^{-7}$ |
|   | B | 59 $\pm$ 7   | 54 $\pm$ 7   | 54 $\pm$ 7   |     | M $2 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 55 $\pm$ 6   | 50 $\pm$ 4   | 55 $\pm$ 5   |     |                        |
| 2 | A | 46 $\pm$ 2   | 41 $\pm$ 2   | 39 $\pm$ 2   | 24  | Ach $5 \times 10^{-7}$ |
|   | B | 48 $\pm$ 3   | 44 $\pm$ 2   | 43 $\pm$ 2   |     | M $3 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 47 $\pm$ 2   | 42 $\pm$ 2   | 39 $\pm$ 2   |     |                        |
| 3 | A | 34 $\pm$ 4   | 33 $\pm$ 3   | 35 $\pm$ 3   | 3   | Ach $5 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 41 $\pm$ 7   | 40 $\pm$ 7   | 39 $\pm$ 6   |     | M $2 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 43 $\pm$ 5   | 40 $\pm$ 4   | 41 $\pm$ 4   |     |                        |
| 4 | A | 48 $\pm$ 3   | 46 $\pm$ 2   | 45 $\pm$ 2   | 7   | Ach $5 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 53 $\pm$ 3   | 50 $\pm$ 2   | 49 $\pm$ 2   |     | M $3 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 51 $\pm$ 2   | 50 $\pm$ 2   | 49 $\pm$ 1   |     |                        |
| 5 | A | 40 $\pm$ 0,9 | 36 $\pm$ 0,4 | 36 $\pm$ 0,6 | 3   | Ach $5 \times 10^{-6}$ |
|   | B | 38 $\pm$ 1   | 37 $\pm$ 0,5 | 36 $\pm$ 0,7 |     | M $4 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 38 $\pm$ 1   | 35 $\pm$ 0,9 | 34 $\pm$ 0,8 |     |                        |
| 6 | A | 46 $\pm$ 1   | 39 $\pm$ 0,8 | 38 $\pm$ 0,8 | 6   | Ach $10^{-5}$          |
|   | B | 48 $\pm$ 5   | 42 $\pm$ 1   | 42 $\pm$ 1   |     | M $3 \times 10^{-5}$   |
|   | C | 45 $\pm$ 1   | 38 $\pm$ 1   | 37 $\pm$ 1   |     |                        |

Erklärung zu Tabelle 8: (Siehe Text zu Tabelle 1)

M = Morphin

Tabelle 9: Aufbewahrung von Taenia coli für 72 Stunden bei niedriger Temperatur. Die Wirkung dieser Lagerung auf die Acetylcholincontraktionen.

|   |   | I               | II            | III           | n = | Konzentration                                                                                                                                                                       |
|---|---|-----------------|---------------|---------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | A | 47 + 2<br>—     | 33 + 1<br>—   | 31 + 1<br>—   | 15  | Ach (A)<br>10 <sup>-6</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>5 x 10 <sup>-8</sup><br>Ach (B)<br>10 <sup>-5</sup>                                                                              |
|   | B | 27 + 2 ★<br>—   | 30 + 0,4<br>— | 30 + 0,7<br>— |     |                                                                                                                                                                                     |
| 2 | A | 33 + 2<br>—     | 27 + 2<br>—   | 27 + 2<br>—   | 17  | Ach (A)<br>5 x 10 <sup>-7</sup><br>5 x 10 <sup>-8</sup><br>2 x 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>Ach (B)<br>3 x 10 <sup>-4</sup>                                              |
|   | B | 20 + 0,5 ★<br>— | 21 + 1<br>—   | 23 + 1<br>—   |     |                                                                                                                                                                                     |
| 3 | A | 19 + 2<br>—     | 11 + 0,9<br>— | 11 + 0,8<br>— | 15  | Ach (A)<br>5 x 10 <sup>-8</sup><br>2 x 10 <sup>-8</sup><br>5 x 10 <sup>-9</sup><br>5 x 10 <sup>-10</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>10 <sup>-9</sup><br>Ach (B)<br>4 x 10 <sup>-4</sup> |
|   | B | 11 - 0,7 ★<br>— | 10 - 0,5<br>— | 9 - 0,7<br>—  |     |                                                                                                                                                                                     |

Erklärung zu Tabelle 9:

A = frische Präparate - B = 72 Std. bei niedriger Temperatur gelagerte Präparate

Ach (A) = die bei A verwendeten AcetylcholinKonzentrationen

Ach (B) = die bei B verwendeten AcetylcholinKonzentrationen

|   |   |                   |              |              |    |                                                                                                                                                            |
|---|---|-------------------|--------------|--------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | A | $12 \pm 1$        | $10 \pm 0,8$ | $9 \pm 0,6$  | 14 | Ach (A)<br>$2 \times 10^{-7}$<br>$10^{-7}$<br>Ach (B)<br>$2 \times 10^{-4}$<br>$3 \times 10^{-4}$                                                          |
|   | B | $7 \pm 0,5 \star$ | $10 \pm 0,7$ | $11 \pm 0,5$ |    |                                                                                                                                                            |
| 5 | A | $19 \pm 2$        | $20 \pm 2$   | $23 \pm 2$   | 5  | Ach (A)<br>$10^{-6}$<br>$2 \times 10^{-6}$<br>$5 \times 10^{-7}$<br>Ach (B)<br>$3 \times 10^{-4}$                                                          |
|   | B | $15 \pm 1$        | $22 \pm 2$   | $26 \pm$     |    |                                                                                                                                                            |
| 6 | A | $58 \pm 2$        | $43 \pm 1$   | $45 \pm 2$   | 9  | Ach (A)<br>$10^{-6}$<br>$2 \times 10^{-6}$<br>$5 \times 10^{-6}$<br>Ach (B)<br>$5 \times 10^{-5}$<br>$10^{-4}$<br>$2 \times 10^{-4}$<br>$3 \times 10^{-4}$ |
|   | B | $23 \pm 1 \star$  | $41 \pm 2$   | $50 \pm 2$   |    |                                                                                                                                                            |
| 7 | A | $83 \pm 2$        | $67 \pm 1$   | $69 \pm 1$   | 9  | Ach (A)<br>$5 \times 10^{-5}$<br>Ach (B)<br>$2 \times 10^{-4}$                                                                                             |
|   | B | $31 \pm 1 \star$  | $59 \pm 2$   | $69 \pm 2$   |    |                                                                                                                                                            |

## BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die verschiedenen Arten der Verkürzung des glatten Muskels könnten eine besondere Eigenschaft des terminalen Ileum-Abschnittes sein. Dieser Darmbereich hat besonders viele Ganglienzellen (FELDBERG 1951) und läßt neben vermehrter Spontanrhythmik (ALVAREZ 1915, FELDBERG 1951, AMBACHE und LESSIN 1955) auch eine vom übrigen Ileum abweichende Reaktion auf Pharmaka beobachten. Am terminalen Ileum-Abschnitt stellten mehrere Autoren eine erregende Wirkung des Adrenalin fest (MUNRO 1951, 1952, PLESTER und RUMMEL 1951, PARROT und THOUVENOT 1956).

Nachdem es aber PARROT und THOUVENOT (1956) gelungen ist, mit erregenden Substanzen auch am übrigen Ileum, Jejunum und Colon des Meerschweinchens beide Kontraktionskomponenten hervorzurufen, können die beiden Verkürzungsarten des glatten Muskels nicht nur der Muskulatur des terminalen Ileum-Abschnittes zugeordnet werden. Die vorliegenden Versuchsergebnisse an isolierten Präparaten der *Taenia coli* erweitern diese von PARROT und THOUVENOT gemachten Beobachtungen.

Die gleichen Autoren halten die beiden Arten der Verkürzung des Darmmuskels für eine Eigenschaft der Längsmuskulatur, verwendeten jedoch in ihren Versuchen nur die Gesamtmuskulatur des Darms. (PARROT 1950, THOUVENOT 1952, PARROT und THOUVENOT 1952, 1953, 1954, 1956, 1957). In einer ihrer Arbeiten gelang es den beiden Autoren nachzuweisen, daß die beiden Kontraktionskomponenten durch Kontraktionen der Ringmuskulatur des Darms nicht verändert werden (PARROT und THOUVENOT 1956). Unsere Versuchsergebnisse an Präparaten von isolierter *Taenia coli* lassen erkennen, daß die beiden Kontraktionstypen tatsächlich durch die Verkürzung der Längsmuskulatur entstehen und nicht durch zwei verschiedene kontraktile Elemente des glatten Muskels verursacht werden.

Andere Autoren konnten auch an Darmpräparaten anderer Species, z. B. an Kaninchen und Ratten, beide Komponenten unterscheiden (GOMES 1953, LEVY und MICHEL-BER 1954, AMBACHE und LESSIN 1954).

Während zunächst nur an Histamineffekten beide Kontraktionstypen beobachtet worden waren (PARROT 1950, THOUVENOT 1952, PARROT und THOUVENOT 1952, 1953, 1954), konnten von den gleichen Autoren (1956) auch an Acetylcholincontraktionen die beiden Komponenten festgestellt werden.

Die Abhängigkeit der Kontraktionskomponenten von der verwendeten Konzen-

tration der erregenden Substanz, die bereits von PARROT und THOUVENOT erwähnt wurde, konnte auch in unseren Versuchen beobachtet werden.

Beide Verkürzungen des glatten Muskels zeigen sich sowohl an ganglienzellreichen als auch an ganglienzellarmen Präparaten des Darmtraktes, wie aus unseren Versuchsergebnissen am Ileum einerseits, an der Taenia coli andererseits festzustellen ist. Obwohl die Taenia coli des Meerschweinchens ein ganglienfreies Organ sein soll, enthält nach STAVE (1954) das isolierte Präparat nach seiner Abtrennung von der Umgebung noch Ganglienzellen. Im Vergleich zum Ileum sind die isolierten Präparate der Taenia coli zumindest als ganglienzellarm zu bezeichnen. Beide Kontraktionskomponenten sind an den verschiedenen Präparaten mit der gleichen Methodik festzustellen und zeigten identische Mechanogramme. Bemerkenswert war lediglich, daß an Taenienpräparaten stärkere Acetylcholkonzentrationen verwendet werden mußten. Daß die Empfindlichkeit aller nicht zum Ileum gehörenden Abschnitte des Darmes gegenüber erregenden Substanzen geringer ist, wurde bereits von PARROT und THOUVENOT 1956 festgestellt.

Als Ursache der beobachteten unterschiedlichen Verkürzungsarten des Darmmuskels vermuten PARROT und THOUVENOT (PARROT 1950, THOUVENOT 1952, PARROT und THOUVENOT 1952, 1953, 1954, 1956, 1957) zwei Wirkungsmechanismen der erregenden Substanzen. Die schnelle Kontraktionskomponente soll nach ihrer Auffassung nervöser Genese sein, die langsame Komponente dagegen myogener Natur. Den Schlüssen dieser Autoren liegen Untersuchungen von AMBACHE (1946) zugrunde, dem es durch Aufbewahrung isolierter Darmpräparate bei niedriger Temperatur gelungen war, ein Versuchspräparat zu erhalten, das als frei von nervösen Wirkungen bezeichnet werden konnte, und an dem er deshalb zwischen nervalen und myogenen Wirkungsmechanismen der erregenden Substanzen unterscheiden konnte. Versuche von AMBACHE und LESSIN (1955) an Darmpräparaten, die mit Botulinus-Toxin vorbehandelt worden waren, beruhen auf dem gleichen Prinzip. Tatsächlich konnte durch diese Methoden nachgewiesen werden, daß z.B. Histamin und Acetylcholin sowohl auf die Muskelfaser als auch auf die nervösen Strukturen glattmuskelliger Organe erregend wirken können.

Unter unseren Versuchsbedingungen erreicht die schnelle Verkürzung des glatten Muskels ihr Maximum nach 10 bis 12 sec. Zu diesem Zeitpunkt kann durch Diffusion der erregenden Substanz kein wesentlicher Teil der glatten Muskelzellen erreicht worden sein. Deshalb muß angenommen werden, daß diese schnelle Verkürzung an der Oberfläche des Organs entsteht und sich als Erregung über das Organ ausbreitet.

Im Anschluß an die schnelle Verkürzung beginnt eine langsame Verkürzung von tonischem Charakter. Diese Kontraktionskomponente erreicht ihr Maximum erst nach 60 bis 90 sec. Der zeitliche Ablauf der langsamen Verkürzung erlaubt es, als Ursache der Kontraktion eine Diffusion der erregenden Substanz in das Organinnere anzusehen. Diese langsame Verkürzung kann als "Diffusionskontraktur", für die BRECHT (1952) mit seinen Versuchen am *M. rectus* des Frosches ein Beispiel gab, angesehen werden. Taenien, die für längere Zeit bei niedriger Temperatur aufbewahrt worden waren, zeigen entweder eine Hemmung der schnellen Verkürzung oder lassen nur noch eine Kontraktur beobachten, die in ihrem zeitlichen Ablauf der Diffusionskontraktur (BRECHT) entspricht. Es ist anzunehmen, daß die Aufbewahrung der Versuchspräparate bei niedriger Temperatur die Erregungsausbreitung hemmt oder sogar unmöglich macht.

Von BOZLER (1938) wurde eine myogene Erregungsausbreitung in glattmuskeligen Organen festgestellt und der glatte Muskel als ein syncytialer Verband aufgefaßt; GREVEN (1955) teilte die Auffassung Bozlers, hielt aber darüber hinaus eine nervös-humorale Beeinflussung der Erregungsausbreitung für möglich. BRUNE und KOTOWSKY (1956) modifizierten die BOZLER'sche Auffassung, indem sie zwar auch syncytiale Verbände der glattmuskeligen Hohlorgane als Substrat der Erregungsausbreitung ansahen, sie aber eher als funktionelle Einheiten auffassen. Komplizierte Bewegungsabläufe zeigen dagegen eine Beteiligung nervöser Strukturen bei der Erregungsausbreitung.

Der peristaltische Reflex stellt einen solchen komplizierten Bewegungsablauf dar (BOZLER, GREVEN). Es wäre denkbar, daß auch die schnelle Verkürzung des glatten Muskels auf erregende Substanzen zu den komplizierten Bewegungsabläufen zu rechnen ist und deshalb auch bei ihr nervöse Faktoren bei der Erregungsausbreitung eine Rolle spielen könnten. Die Beeinflussung des peristaltischen Reflexes durch die Einwirkung niedriger Temperatur ist von einer Reihe von Autoren untersucht worden (AMBACHE 1946, KOSTERLITZ und ROBINSON 1957, BELESLIN und VRAGIĆ 1958). Übereinstimmend stellten die Untersucher eine Hemmung des peristaltischen Reflexes fest. Es ist seit längerem bekannt, daß durch die Einwirkung niedriger Temperatur eher die nervösen Strukturen beeinträchtigt werden als die weniger empfindlichen Muskelzellen (AMBACHE 1946). Histologisch waren an derartig behandelten Präparaten keine Veränderungen der nervösen Strukturen nachzuweisen (GASSER 1926, v. ESVELD 1928). In unseren Versuchen zeigten die Taenien selbst nach längerer Einwirkung niedriger Temperatur unveränderte langsame Kontraktionskomponenten. Die Funktion der Muskelzellen kann demnach nicht wesentlich beeinträchtigt

worden sein, und es könnte deshalb erwartet werden, daß auch die Erregungsausbreitung, die von Muskelzelle zu Muskelzelle zustande kommt, unbeeinflußt geblieben ist. Da aber die Erregungsausbreitung offenbar doch gehemmt wurde, wäre es möglich, daß bei der schnellen Verkürzung, ähnlich wie beim peristaltischen Reflex, nervöse Faktoren bei der Erregungsausbreitung eine Rolle spielen.

Die schnellen Komponenten der Acetylcholinkontraktionen am Ileum wurden durch Morphin gehemmt. Es ist anzunehmen, daß Morphin besonders stark hemmend auf die Erregungsausbreitung wirkt und dadurch in bestimmten Konzentrationen nur die schnelle Kontraktionskomponente hemmt, ohne die langsame Komponente zu beeinflussen.

Es liegt nahe, die Untersuchungsergebnisse der Morphinwirkung auf den peristaltischen Reflex mit denen auf die schnelle Kontraktionskomponente zu vergleichen. SCHAUMANN (1955), KOSTERLITZ und ROBINSON (1957) beobachteten eine hemmende Wirkung des Morphin auf den peristaltischen Reflex.

SCHAUMANN konnte eine intensivere Hemmung der präparativen Phase des Reflexes feststellen und schließt aus der Tatsache, daß diese Phase durch Cocain zu beeinflussen ist (FELDBERG und LIN 1949), daß Morphin besonders auf die nervösen Elemente der Darmwand wirkt.

Entgegen der Auffassung von BOZLER, GREVEN u. a. hielt SCHAUMANN (1956) drei verschiedene Arten der Erregungsausbreitung am Darmmuskel für möglich: Neben der myogenen Erregungsleitung sei außerdem durch prä- und postganglionäre Fasern eine Erregungsausbreitung möglich. Nach seiner Ansicht würde Morphin die Erregungsleitung in den nervösen Strukturen hemmen, während die myogene Erregungsausbreitung unbeeinflußt bliebe. Aus den Beobachtungen der erwähnten Autoren darf geschlossen werden, daß Morphin auf nervöse Strukturen hemmend wirken kann. Die Überlegungen, die an Hand der Versuchsergebnisse an Taenienpräparaten, die für längere Zeit bei niedriger Temperatur aufbewahrt worden waren, angestellt wurden, können deshalb auch auf die Morphinwirkung bezogen werden.

Durch Papaverin und Pantocain wurden bei unseren Versuchsergebnissen beide Kontraktionskomponenten gehemmt. Die starke Beeinträchtigung der langsamen Kontraktionskomponente durch Papaverin ist durch die myotrope Wirkung dieser Substanz verständlich. Der Hemmeffekt der Lokalanaesthetika muß dagegen anders erklärt werden. Nach FLECKENSTEIN (1950), FLECKENSTEIN und HARDT (1949) greifen Lokalanaesthetika in die elektrischen Vor-

gänge an den Zellmembranen ein. Lokalanaesthetika wirken als sogenannte "Anelektrotonica" (FLECKENSTEIN 1950), indem sie die Depolarisation der Zellmembran verhindern und dadurch die Weiterleitung eines Impulses blockieren. Da die kontraktile Faserverkürzung mit einer Depolarisation der Zellmembran verbunden ist, muß sich die Hemmung der Depolarisation an einer verminderten Verkürzungsfähigkeit zeigen.

PARROT und THOUVENOT (1957) erhielten mit Novocain und Cocain in bestimmten Konzentrationen eine Hemmung der schnellen Kontraktionskomponente von Histaminkontraktionen. Die Autoren deuteten den Effekt als eine antihistaminika-ähnliche Wirkung der Lokalanaesthetika. Die Autoren konnten mit dieser Feststellung die elektiv hemmende Wirkung der Lokalanaesthetika auf die schnelle Komponente nicht ausreichend erklären. Auf den Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetika gehen die Verfasser nicht näher ein.

Möglich ist, daß nähere Untersuchungen der elektrischen Vorgänge während einer Acetylcholincontraktion, die beide Arten der Verkürzung zeigt, genauere Differenzierungen der beiden Kontraktionskomponenten ermöglicht.

Bei gleichzeitiger Registrierung der mechanischen und elektrischen Vorgänge während der Acetylcholincontraktion konnten mit der schnell beginnenden und schnell vorübergehenden Verkürzung schnelle elektrische Aktionspotentiale registriert werden. Dagegen gingen die langsamen Kontraktionen ohne extrazellulär ableitbare Vorgänge einher.

Die Aktionspotentiale der *Taenia coli* während der Acetylcholincontraktionen wurden vor und nach längerer Aufbewahrung der Versuchsorgane bei niedriger Temperatur untersucht. Schnelle elektrische Vorgänge während der Acetylcholincontraktionen konnten an diesen Organen nicht mehr beobachtet werden. Ähnliche Untersuchungen wurden am Rattenuterus gemacht (KUSCHINSKY und MOSLER, unveröffentlichte Versuchsergebnisse).

## ZUSAMMENFASSUNG

Am isolierten Ileum und an der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens wurden mit Acetylcholin Kontraktionen des glatten Muskels hervorgerufen, an denen zwei Komponenten zu unterscheiden waren: eine schnell beginnende, schnell vorübergehende und eine langsam beginnende und lange andauernde Verkürzung.

Die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Acetylcholincontraktionen des Ileum und der Taenia coli wurden untersucht.

### Ileum:

Durch Papaverin konnte vorwiegend die langsame Kontraktionskomponente gehemmt werden.

Novocain veränderte die Acetylcholincontraktionen nicht.

Beide Kontraktionskomponenten konnten durch Pantocain gleich stark vermindert werden.

Durch Morphin wurde nur die erste Komponente gehemmt.

### Taenia coli:

Nach Papaverin wurde eine intensive Hemmung der langsamen Kontraktionskomponente beobachtet.

Im allgemeinen konnte in den vorliegenden Versuchen nach der Vorbehandlung mit Novocain eine Verminderung der zweiten Komponente beobachtet werden.

Andere Versuche zeigten nach Novocain eine Verminderung der schnellen Komponente der Acetylcholineffekte, so daß kein einheitlicher Effekt ersichtlich war.

Dagegen zeigten die Versuche mit dem stärker wirksamen Lokalanaesthetikum Pantocain eine deutliche, gleich starke Hemmung beider Komponenten.

Durch Morphin wurden die Acetylcholincontraktionen nicht verändert.

Wurden die Taenien für 72 Stunden bei niedriger Temperatur aufbewahrt, zeigten sich die schnellen Komponenten der Acetylcholincontraktionen entweder gehemmt oder sie fehlten ganz.

Die angewandten Substanzen ließen häufig nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich eine eindeutige Wirkung auf die schnelle oder auf die langsame Komponente erkennen. Bei höheren Konzentrationen wurden beide Komponenten beeinflusst.

Beide Komponenten entstehen durch Verkürzung der Längsmuskulatur des glatten Muskels und sind sowohl an ganglienzellreichen als auch an ganglienzellarmen Organen zu beobachten.

Die schnelle Kontraktionskomponente der Acetylcholineffekte muß an der Organoberfläche ausgelöst werden und durch Fortleitung der Erregung das ganze Organ erfassen. Dieser Erregungsausbreitungsprozeß wird besonders leicht durch Morphin gehemmt und durch längere Aufbewahrung des Versuchsorganes bei niedriger Temperatur unmöglich gemacht.

Die langsame Komponente entwickelt sich mit einer Geschwindigkeit, die der Diffusion des Acetylcholins in glattemuskelige Organe entspricht. Diese tonische Verkürzung wird besonders durch Papaverin gehemmt.

L I T E R A T U R

- PARROT, J. L.                      Action de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye.  
Analyse du diagramme action-dose.  
J. Physiol. (Paris) 42, 697 (1950).
- THOUVENOT, J.                    Etude critique du dosage biologique de l'histamine.  
Thèse Méd. Paris (1952).
- PARROT, J. L. und  
THOUVENOT, J.                    Action de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye,  
double réaction des fibres longitudinales.  
Schweiz. med. Wschr. 40, 1014 (1952).
- Dualité d'action de l'histamine sur l'iléon isolé de  
cobaye. Augmentation de l'une des réponses par  
deux substances (vératrine et sulfocyanure de so-  
dium) qui renforcent l'action du potassium.  
C. R. Soc. Biol., Paris, 147, 1199 (1953).
- Influence de l'hexaméthonium sur la contraction  
histaminique de l'iléon de cobaye.  
J. Physiol. (Paris) 46, 1160 (1954).
- Sur la contraction du muscle lisse intestinal. Sa  
dualité fonctionnelle chez le cobaye.  
J. Physiol. (Paris) 48, 32 (1956).
- Dualité d'action de l'histamine sur l'iléon isolé de  
cobaye. Essai d'analyse pharmacologique.  
J. Physiol. (Paris) 49, 1140 (1957).
- FELDBERG, W.                    Effect of ganglion-blocking substances on the small  
intestine.  
J. Physiol. (London) 113, 483 (1951).
- ALVAREZ, W. C.                    Zitiert nach MUNRO  
J. Physiol. (London) 112, 84 (1951).
- AMBACHE, N. und  
LESSIN, A. W.                    Classification of intestinomotor drugs by means of  
type D-Botulinum-toxine.  
J. Physiol. (London) 127, 449 (1955).

- MUNRO, A. F.                      The effect of Adrenaline on the Guinea-pig intestine.  
J. Physiol. (London) 112, 84 (1951).  
Potentiation and reversal of the Adrenaline motor response in the Guinea-pig ileum by autonomic drugs.  
J. Physiol. (London) 118, 171 (1952).
- PLESTER, D. und  
RUMMEL, W.                      Pharmakologisches zum Problem vegetative Innervation und Permeabilität.  
Arch. internat. Pharmacodyn. 85, 431 (1951).
- GOMES, F. P.                      Sur l'activité antispasmodique d'un principe actif de l'Amnivisnaga.  
Arch. portug. Sci. biol. 11, 24 (1953).
- LÉVY, J. und  
MICHEL-BER, E.                  Mécanisme de l'action exercé par le chlorure de Baryum, le chlorure de Potassium et l'histamine sur l'intestin isolé de rongeurs.  
J. Physiol. (Paris) 46, 11 (1954).
- STAVE, U.                        Beiträge zum Studium der Bewegungsformen glattmuskuliger Organpräparate.  
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 223, 294 (1954).
- AMBACHE, N.                    Interaction of drugs and the effect of cooling on the isolated mammalian intestine.  
J. Physiol. (London) 104, 266 (1946).
- BRECHT, K.                      Acetylcholin kontraktur und Acetylcholin diffusion.  
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 214, 292 (1952).
- BOZLER, E.                      Electric stimulation and conduction of excitation in smooth muscle.  
Am. J. of Physiol. 122, 614 (1938).
- GREVEN, K.                      Die Aktionsströme der glatten Muskulatur der Hohlorgane und ihre Beziehung zur Erregungsbildung und Erregungsleitung.  
Klin. Wschr. 33, 241 (1955).
- BRUNE, H. F. und  
KOTOWSKY, H.                    Die Erregungsleitung in der Muskulatur des Meer-schweinchen-Dickdarms.  
Pflügers Arch. 262, 484 (1956).

- KOSTERLITZ, H. W.  
und ROBINSON, J. A. Inhibition of the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum.  
J. of Physiol. (London) 136, 249 (1957).
- BELESLIN, D. und  
VARAGIĆ The effect of cooling and 5-Hydroxytryptamine on the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum.  
Brit. J. Pharmacol. a. Chemotherap. 13, 266 (1958).
- GASSER, H. S. Plexus-free preparations of the small intestine. A study of their rhythmicity and of their response to drugs.  
J. of Pharmacol. a. exper. Therapy 27, 395 (1926).
- v. ESVELD, L. W. Über die nervösen Elemente in der Darmwand.  
Z. mikrosk. -anat. Forsch. 15, 1 (1928).
- SCHAUMANN, W. The paralysing action of morphine on the guinea-pig ileum.  
Brit. J. Pharmacol. 10, 456 (1955).
- FELDBERG, W. und  
LIN, R. C. Y. The actions of local anaesthetics and d-Tubocurarine on the isolated intestine of the Rabbit and Guinea-pig.  
Brit. J. Pharmacol. a. Chemotherap. 4, 33 (1949).
- SCHAUMANN, W. Die Beeinflussung der Erregungsleitung am Darm.  
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 229, 432 (1956).
- FLECKENSTEIN, A. Über den Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika.  
Klin. Wschr. 452, (1950).
- FLECKENSTEIN, A.  
und HARDT, A. Der Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetika und Antihistaminkörper - ein Permeabilitätsproblem.  
Klin. Wschr. 360, (1949).
- KUSCHINSKY, G.  
und MOSLER, K. H. Unveröffentlichte Versuchsergebnisse

## LEBENS LAUF

Am 8. VII. 1932 wurde ich als viertes Kind des Rechtsanwaltes und Notars Erich John und dessen Ehefrau Dorothea John, geb. Lange in Greifswald geboren. Dort besuchte ich von 1938 bis 1942 die Volksschule und von 1942 bis 1950 die Oberschule. Im Jahre 1951 bestand ich mein Abitur an der Gerhart Hauptmann-Oberschule in Wernigerode.

Mit dem Wintersemester 1951/52 begann ich mein Medizinstudium an der Humboldt-Universität in Ost-Berlin. Im November 1952 setzte ich mein Studium an der Freien Universität in West-Berlin fort. 1956 siedelte ich nach Westdeutschland über und beschloß 1958 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.



GESAMTHERSTELLUNG:  
DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66





